

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
26. Juni 2003 (26.06.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/051866 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 401/04,
A61K 31/517, A61P 13/12, C07D 409/04, 407/04, 413/04,
213/50

(74) Gemeinsamer Vertreter: MERCK PATENT GMBH;
Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/13061

(22) Internationales Anmeldedatum:
21. November 2002 (21.11.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 61 767.4 15. Dezember 2001 (15.12.2001) DE

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): GERICKE, Rolf [DE/DE]; Mozartstrasse 19, 64342 Seeheim-Jugenheim (DE). BEIER, Norbert [DE/DE]; Maximilian-Kolbe-Str. 11, 64354 Reinheim (DE). WILM, Claudia [DE/DE]; Dahlienweg 24, 64291 Darmstadt (DE).

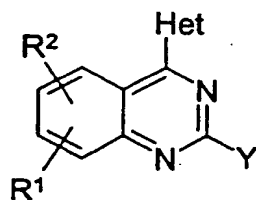
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

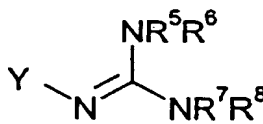
Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: 2-GUANIDINO-4-HETEROCYCLYLQUINAZOLINES

(54) Bezeichnung: 2-GUANIDINO-4-HETEROCYCLYL-CHINAZOLINE



(I)



(II)



(III)

(57) Abstract: The invention relates to compounds of formula (I): where (Y) = formula (I) or formula (III) and Het, R¹, R², R⁵, R⁶, R⁷ and R⁸ have the given meanings, the salts and solvates and the use thereof as NHE-3 inhibitors.

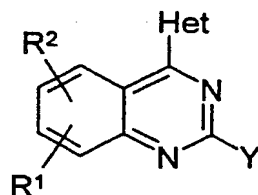
(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I): worin (Y) Formel (I) oder Formel (III) bedeutet und Het, R¹, R², R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ die angegebene Bedeutung aufweisen, sowie deren Salze und Solvate und deren Verwendung als NHE-3-Inhibitoren.

WO 03/051866 A1

2-Guanidino-4-heterocyclyl-chinazoline

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I

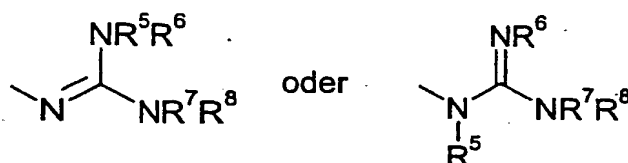
5



10

worin

Y



15

Het

einen unsubstituierten oder einfach oder mehrfach durch R³ und/oder R⁴ substituierten, gesättigten, ungesättigten oder aromatischen heterocyclischen Rest,

20

R¹, R²,
R³, R⁴

jeweils unabhängig voneinander H, A, OA, Hal, CF₃,
CH₂CONH₂, CH₂CO₂H, CH₂CO₂A, CH₂NH₂, CH₂NA₂, CH₂NHA,
CH₂OH, CH₂OA, OH, NO₂, NH₂, NHA, NA₂, NH-CO-A, NH-CO-
Ph, SA, SO-A, SO₂-A, SO₂-Ph, CN, OCF₃, CO-A, CO₂H, CO₂A,
CO-NH₂, CO-NHA, CO-NA₂, SO₂NH₂, SO₂NHA, SO₂NA₂, CHO,
unsubstituiertes oder einfach oder mehrfach durch A, OH, OA,
Hal, CN oder CF₃ substituiertes Phenyl, Benzyl,
Cyclohexylmethyl oder einen einfach oder mehrfach durch A,
OH, OA, Hal, CN oder CF₃ substituierten heterocyclischen Rest,

25

30

A

Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,

Hal

F, Cl, Br oder I

35

R⁵, R⁶,

- 5 R^7 , R^8 jeweils unabhängig voneinander H, Benzyl, Allyl oder eine andere Aminoschutzgruppe, A oder unsubstituiertes oder einfach oder mehrfach durch A, OA, CN, Hal oder CF_3 substituiertes Phenyl bedeutet, wobei R^5 und R^7 , R^5 und R^6 sowie R^7 und R^8 5-7-gliedrige Ringe bilden können,
- 10 sowie deren Salze, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, insbesondere deren physiologisch verträglichen Salze und Solvate.
- Die Erfindung betrifft ebenfalls die Verwendung der Verbindungen der Formel I und deren Salze und Solvate als NHE-3-Inhibitoren.
- 15 Andere Inhibitoren des Natrium/Protonen-Austauschers Subtyp 3 sind z.B. in der EP 0 825 178 beschrieben.
- Chinazolinyl-guanidinderivate sind beschrieben von V.I.Shvedov et al. in Pharm. Chem. J. (Engl. Transl.) 1980, 14, 532-538 oder in Khim. Farm. Zh. 1980, 14, 38-43, sowie von S.C.Bell et al. in J. Med. Pharm. Chem. 1962, 20 5, 63-69.
- Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.
- 25 Überraschenderweise wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre Salze bei guter Verträglichkeit den Natrium/Protonen-Austauscher Subtyp 3 inhibieren.
- Die Verbindungen der Formel I können als Arzneimittelwirkstoffe in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden.
- 30
- Es ist bekannt, daß der Na^+/H^+ -Austauscher eine Familie mit mindestens 6 unterschiedlichen Isoformen darstellt (NHE-1 bis NHE-6), die bereits alle kloniert sind. Während der Subtyp NHE-1 ubiquitär im ganzen Körper in 35 allen Geweben verteilt ist, werden die übrigen NHE-Subtypen selektiv in spezifischen Organen wie in der Niere oder in der Lumenwand und

5 Kontraluminalwand des Dünndarms exprimiert. Diese Verteilung spiegelt die spezifischen Funktionen wider, denen die verschiedenen Isoformen dienen, nämlich einerseits die Regulation des intrazellulären pH-Werts und des Zellvolumens durch den Subtyp NHE-1 und andererseits die Na⁺-Aufnahme und -Wiederaufnahme in Darm und Niere durch die Isoformen NHE-2 bzw. NHE-3. Die Isoform NHE-4 wurde hauptsächlich im Magen gefunden. Die Expression von NHE-5 beschränkt sich auf Gehirn und Neuronengewebe. NHE-6 stellt diejenige Isoform dar, die den Natriumprotonenaustauscher in den Mitochondrien bildet.

10 Die Isoform NHE-3 wird insbesondere in der Apicalmembran der proximalen Nierentubuli exprimiert; ein NHE-3-Hemmstoff übt daher u.a. eine Nierenschutzwirkung aus.

15 Die therapeutische Verwendung eines selektiven Hemmstoffs für NHE-3-Isoformen ist vielseitig. NHE-3-Hemmstoffe hemmen oder verringern Gewebeschäden und Zellnekrosen nach pathophysiologischen hypoxischen und ischämischen Ereignissen, die zu einer Verstärkung der NHE-Aktivität führen, wie dies während Nierenischämie oder während der Entfernung, des Transports und der Reperfusion einer Niere bei der Nierenverpflanzung der Fall ist.

20 Die Verbindungen der Formel I wirken zytoprotektiv, indem sie die überschüssige Aufnahme von Natrium und Wasser in die Zellen von mit Sauerstoff unterversorgten Organen verhindern.

25 Die Verbindungen der Formel I wirken blutdrucksenkend und eignen sich als Arzneimittelwirkstoffe zur Behandlung der Hypertonie. Weiterhin eignen sie sich als Diuretika.

30 Die Verbindungen der Formel I wirken alleine oder in Verbindung mit NHE-Inhibitoren anderer Subtypspezifität antiischämisch und können verwendet werden bei Thrombosen, Atherosklerose, Gefäßspasmen, zum Schutz von Organen, z.B. Niere und Leber, vor und während Operationen, sowie bei chronischem oder akutem Nierenversagen.

35 Weiterhin können sie verwendet werden zur Behandlung von Schlaganfall, des Hirnödems, Ischämien des Nervensystems, verschiedenen Formen des Schocks, z.B. des allergischen, kardiologischen, hypovolämischen oder

bakteriellen Schocks, sowie zur Verbesserung des Atemantriebs bei beispielsweise folgenden Zuständen: zentrale Schlafapnoen, plötzlicher Kindstod, postoperative Hypoxie und anderen Atemstörungen.

5 Durch die Kombination mit einem Carboanhydrase-Hemmer kann die Atmungstätigkeit weiter verbessert werden.

Die Verbindungen der Formel I wirken inhibierend auf die Proliferationen von Zellen, beispielsweise der Fibroblasten-Zellproliferation und der Proliferation der glatten Gefäßmuskelzellen und können daher zur Behandlung von Krankheiten verwendet werden, bei denen die

10 Zellproliferation eine primäre oder sekundäre Ursache darstellt.

Die Verbindungen der Formel I können verwendet werden gegen diabetische Spätkomplikationen, Krebserkrankungen, fibrotische Erkrankungen, endotheliale Dysfunktion, Organhypertrophien und -hyperplasien, insbesondere bei Prostatahyperplasie bzw.

15 Prostatahypertrophie.

Ferner eignen sie sich als Diagnostika zur Bestimmung und Unterscheidung bestimmter Formen der Hypertonie, der Atherosklerose, des Diabetes und proliferativer Erkrankungen.

Da die Verbindungen der Formel I auch den Spiegel der Serumlipoproteine vorteilhaft beeinflussen, können sie zur Behandlung eines erhöhten

20 Blutfettspiegels alleine oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln eingesetzt werden.

Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung von Verbindungen der

25 Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Thrombosen, ischämischen Zuständen des Herzens, des peripheren und zentralen Nervensystems und des Schlaganfalls, ischämischen Zuständen peripherer Organe und Gliedmaßen und zur Behandlung von

30 Schockzuständen.

Gegenstand der Erfindung ist weiter die Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zum Einsatz

35 bei chirurgischen Operationen und Organtransplantationen und zur

Konservierung und Lagerung von Transplantaten für chirurgische Maßnahmen.

5 Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten, bei denen die Zellproliferation eine primäre oder sekundäre Ursache darstellt, zur Behandlung oder Prophylaxe von Störungen des Fettstoffwechsels oder gestörtem Atemantrieb.

10 Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von ischämischer Niere, ischämischen Darmerkrankungen oder zur
15 Prophylaxe von akuten oder chronischen Nierenerkrankungen.

Methoden zur Identifizierung von Substanzen, die den Natrium/Protonen-Austauscher Substyp 3 inhibieren, sind z.B. in US 5,871,919 beschrieben.

20 Die Verbindungen der Formel I sind zudem zur Behandlung von bakteriellen und parasitären Krankheiten geeignet.

Für alle Reste in den Verbindungen der Formel I, die mehrfach auftreten, wie z.B. A, gilt, daß deren Bedeutungen unabhängig voneinander sind.

25 Unter Solvaten der Verbindungen der Formel I werden Anlagerungen von Wasser oder anderen Lösungsmittelmolekülen an die Verbindungen der Formel I verstanden, die sich aufgrund ihrer gegenseitigen Anziehungskraft ausbilden. Solvate sind z.B. Hemi-, Mono- oder Dihydrate,
30 Alkoholadditionsverbindungen mit z.B. Methanol oder Ethanol oder auch Etheradditionsverbindungen.

In den vorstehenden Formeln bedeutet A Alkyl, das linear oder verzweigt ist und 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atome aufweist. A bedeutet vorzugsweise
35 Methyl, weiterhin Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder

2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Tri-methylpropyl.

5

OA bedeutet vorzugsweise Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy oder Butoxy.

10

Hal bedeutet vorzugsweise F, Cl oder Br, insbesondere F oder Cl.

15

Der Ausdruck "Aminoschutzgruppe" ist allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Aminogruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen (zu blockieren), die aber leicht entfernbar sind, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an anderen Stellen des Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind insbesondere unsubstituierte oder substituierte Acyl-, Aryl-, Aralkoxymethyl- oder Aralkylgruppen. Da die Aminoschutzgruppen nach der gewünschten Reaktion (oder Reaktionsfolge) entfernt werden, ist ihre Art und Größe im übrigen nicht kritisch; bevorzugt werden jedoch solche mit 1-20, insbesondere 1-8 C-Atomen. Der Ausdruck "Acylgruppe" umschließt von aliphatischen, araliphatischen, aromatischen oder heterocyclischen Carbonsäuren oder Sulfonsäuren abgeleitete Acylgruppen sowie insbesondere Alkoxycarbonyl-, Aryloxycarbonyl- und vor allem Aralkoxycarbonylgruppen. Beispiele für derartige Aminoschutzgruppen sind Alkanoyl wie Acetyl, Propionyl, Butyryl; Aralkanoyl wie Phenylacetyl; Aroyl wie Benzoyl oder Toluyl; Aryloxyalkanoyl wie POA; Alkoxycarbonyl wie Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, BOC (tert.-Butyloxycarbonyl), 2-Iodethoxycarbonyl; Alkenyloxycarbonyl wie Allyloxycarbonyl (Aloc), Aralkyloxycarbonyl wie CBZ ("Carbobenzoxyl", synonym mit Z), 4-Methoxybenzyloxycarbonyl (MOZ), 4-Nitrobenzyloxycarbonyl oder 9-Fluorenylmethoxycarbonyl (FMOC2- (Phenylsulfonyl)ethoxycarbonyl; Trimethylsilylethoxycarbonyl (Teoc) oder Arylsulfonyl wie 4-Methoxy-2,3,6-trimethylphenyl-sulfonyl (Mtr). Aminoschutzgruppe bedeutet vorzugsweise Formyl, Acetyl, Propionyl, Butyryl, Phenylacetyl, Benzoyl, Toluyl, POA, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, BOC, 2-Iodethoxycarbonyl,

20

25

30

35

CBZ ("Carbobenzoxyl"), 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, FMOC, Mtr oder Benzyl.

5 Vor- und nachstehend bedeutet Ph vorzugsweise einen unsubstituierten Phenylrest, sofern nichts anderes angegeben wurde.

10 Het ist vorzugsweise ein unsubstituierter oder durch A, OA und/oder Hal substituierter aromatischer und insbesondere gesättigter heterocyclischer Rest. Dieser heterocyclische Rest kann ein oder mehrkernig sein und ist vorzugsweise ein- oder zweikernig, insbesondere aber einkernig.

Vorstehend und nachfolgend kommt als heterocyclischer Rest bevorzugt z.B. 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 15 5-Isoxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Isotiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder 5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder -5-yl, 3- oder 20 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 4- oder 5-Isoindolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz-2,1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 25 7- oder 8-Chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolyl, 5- oder 6-Chinoxalyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8-2H-Benzo[1,4]oxazinyl, weiter bevorzugt 1,3-Benzodioxol-5-yl, 1,4-Benzodioxan-6-yl, 2,1,3-Benzothiadiazol-4- oder -5-yl oder 2,1,3-Benzoxadiazol-5-yl in Frage.

30

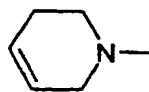
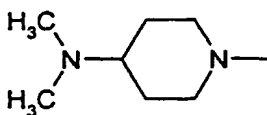
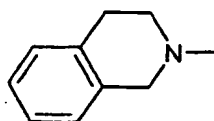
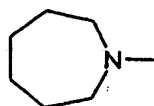
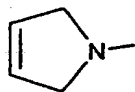
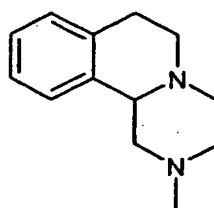
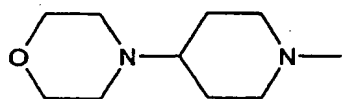
Die heterocyclischen Reste können auch teilweise oder vollständig hydriert sein. Als heterocyclischer Rest kann also z. B. auch 2,3-Dihydro-2-, -3-, -4- oder -5-furyl, 2,5-Dihydro-2-, -3-, -4- oder 5-furyl, Tetrahydro-2- oder -3-furyl, 1,3-Dioxolan-4-yl, Tetrahydro-2- oder -3-thienyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 2,5-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolidinyl, Tetrahydro-1-, -2- oder -4-imidazolyl, 2,3-Dihydro-1-, -

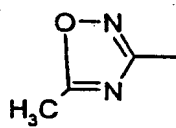
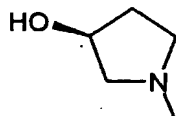
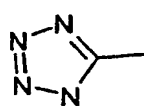
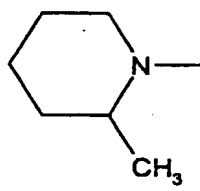
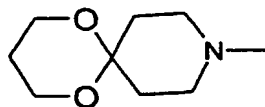
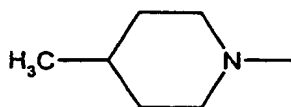
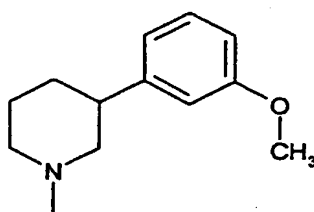
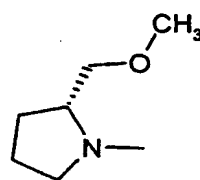
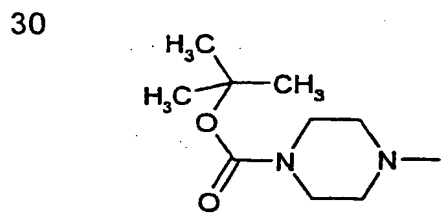
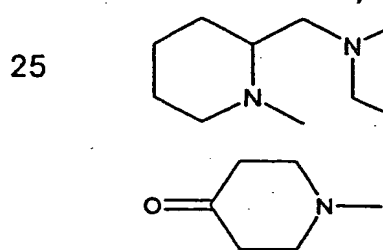
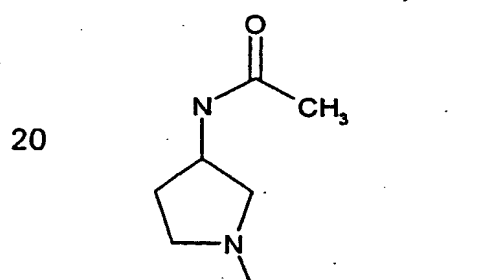
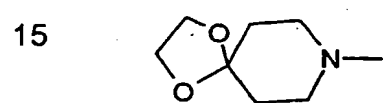
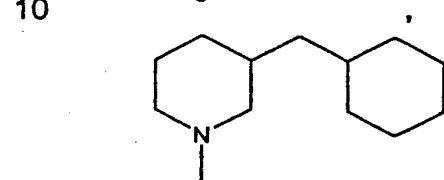
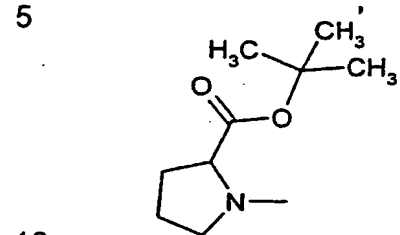
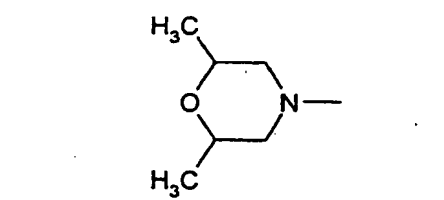
35

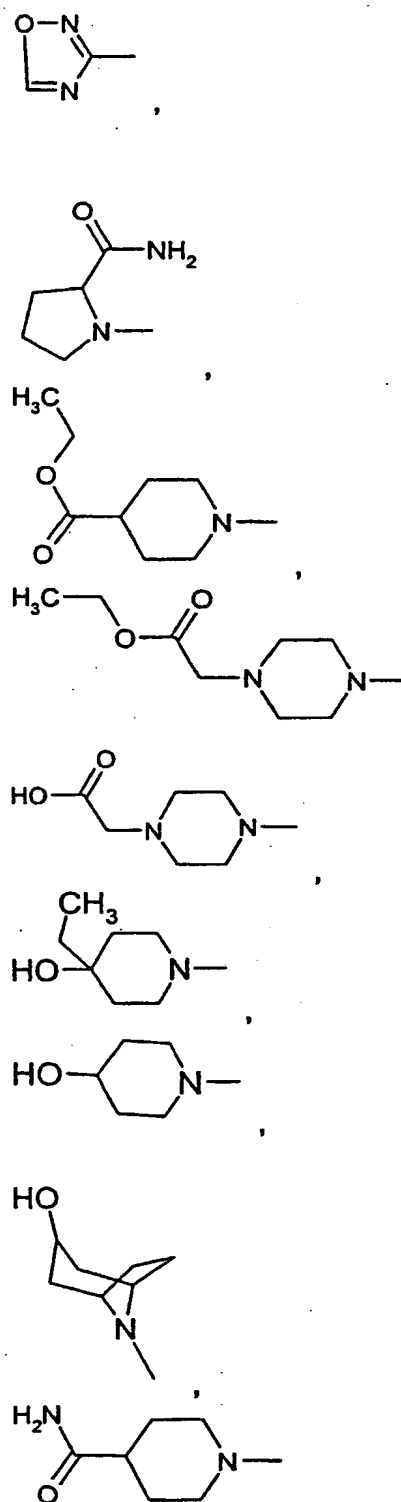
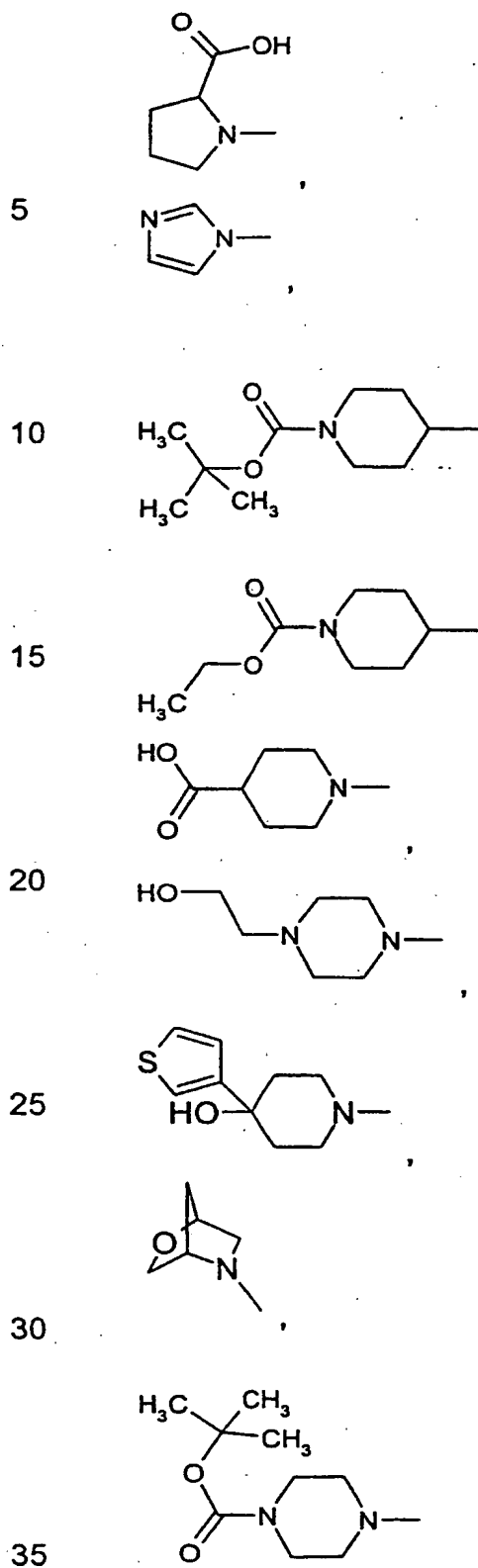
2-, -3-, -4- oder -5-pyrazolyl, Tetrahydro-1-, -3- oder -4-pyrazolyl, 1,4-Dihydro-1-, -2-, -3- oder -4-pyridyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- oder -6-pyridyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Piperidiny, 2-, 3- oder 4-Morpholinyl, Tetrahydro-2-, -3- oder -4-pyranyl, 1,4-Dioxanyl, 1,3-Dioxan-2-, -4- oder -5-yl, Hexahydro-1-, -3- oder -4-pyridaziny, Hexahydro-1-, -2-, -4- oder -5-pyrimidiny, 1-, 2- oder 3-Piperaziny, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-chinoly, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-isochinoly, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8- 3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]oxaziny, weiter bevorzugt 2,3-Methylenedioxyphenyl, 3,4-Methylenedioxyphenyl, 2,3-Ethylenedioxyphenyl, 3,4-Ethylenedioxyphenyl, 3,4-(Difluormethylenedioxy)-phenyl, 2,3-Dihydrobenzofuran-5- oder 6-yl, 2,3-(2-Oxo-methylenedioxy)-phenyl oder auch 3,4-Dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-6- oder -7-yl, ferner bevorzugt 2,3-Dihydrobenzofuranyl oder 2,3-Dihydro-2-oxo-furanyl verwendet werden.

Die genannten heterocyclischen Reste können zusätzlich durch A, OA und/oder Hal substituiert sein.

Weiterhin kann der heterocyclische Rest bevorzugt aus der folgenden Gruppe ausgewählt werden:

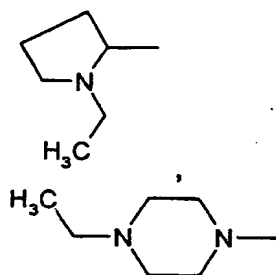




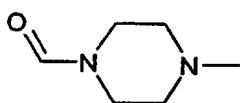


- 11 -

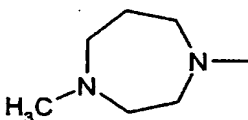
5



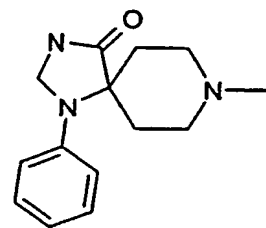
10



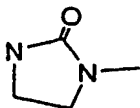
15



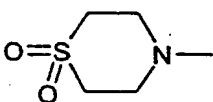
20



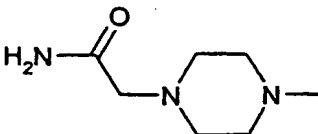
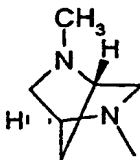
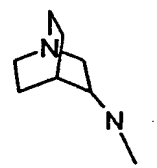
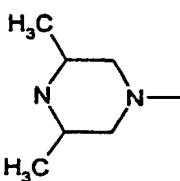
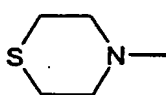
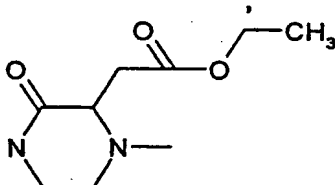
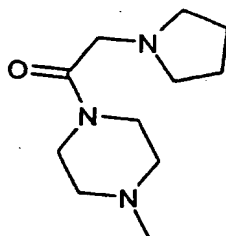
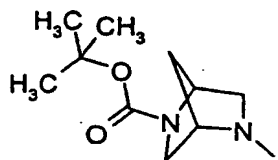
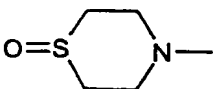
25



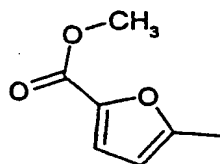
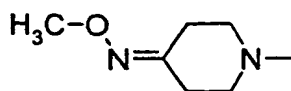
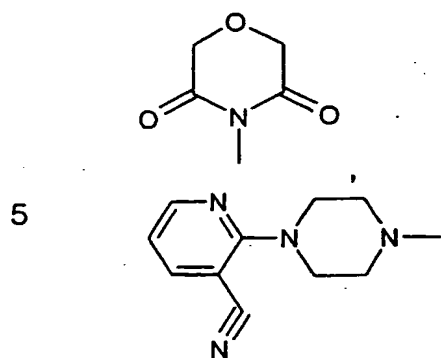
30



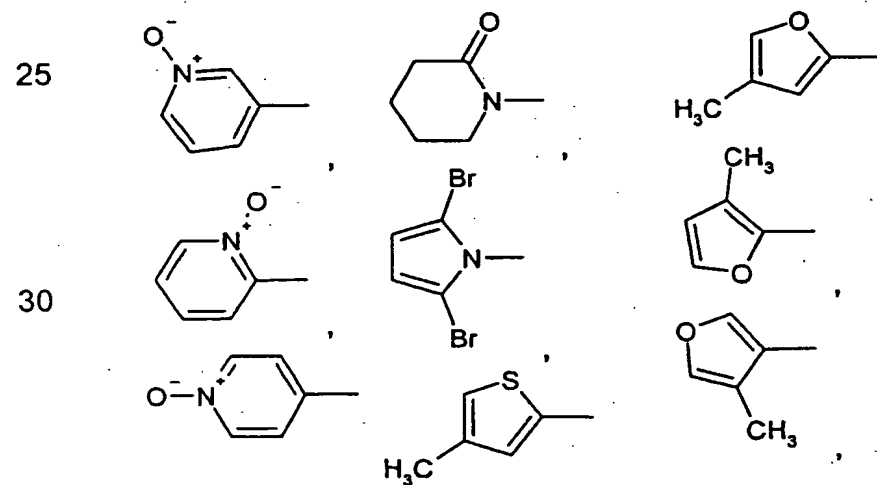
35



- 12 -

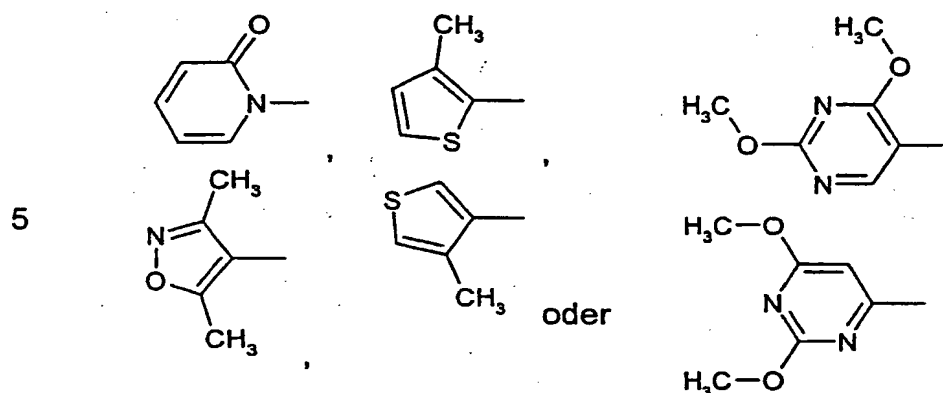


10 Besonders bevorzugt weist der heterocyclische Rest die Bedeutung
 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, insbesondere 1-
 Pyrrolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder
 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isloxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-
 Isothiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin
 15 bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder 5-yl, 1-
 oder 5-Tetrazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -
 5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-
 Thiadiazol-4- oder -5-yl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 1-, 2- oder 3-
 Pyrrolidinyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Piperidinyl, 2-, 3- oder 4-Morpholinyl, 1,4-
 20 Dioxanyl, 1,3-Dioxan-2-, -4- oder -5-yl, 1-, 2- oder 3-Piperazinyl auf.
 Weiterhin wird der heterocyclische Rest bevorzugt aus der folgenden
 Gruppe ausgewählt:



35

- 13 -



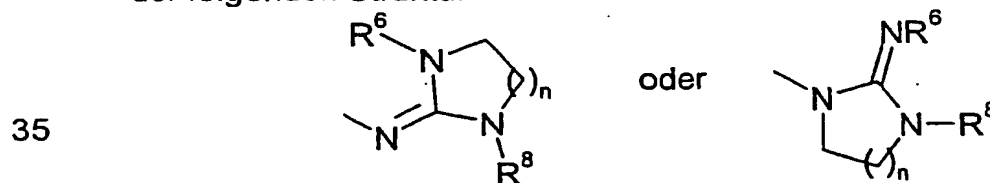
Sofern in den Verbindungen der Formel I mehrere heterocyclische Reste vorkommen, können diese identische oder verschiedene Bedeutungen aufweisen.

- 15 Bevorzugt bedeuten R^1 , R^2 , R^3 und R^4 unabhängig voneinander H, A, OA, Hal, CF_3 , CH_2CONH_2 , CH_2CO_2H , CH_2CO_2A , CH_2NH_2 , CH_2NA_2 , CH_2NHA , CH_2OH , CH_2OA , OH, NO_2 , NH_2 , NHA, NA_2 , NH-CO-A, NH-CO-Ph, SA, SO-A, SO_2-A , SO_2-Ph , CN, OCF_3 , CO-A, CO_2H , CO_2A , CO- NH_2 , CO-NHA, CO- NA_2 , SO_2NH_2 , SO_2NHA oder SO_2NA_2 , insbesondere H, A, OA, Hal, CF_3 , CH_2CONH_2 , CH_2CO_2H , CH_2CO_2A , CH_2NH_2 , OH, NO_2 , NH_2 , NHA, NA_2 , NH-CO-A.
- 20

Besonders bevorzugt bedeuten R^5 und R^7 gleichzeitig H, während R^6 oder R^8 H oder A, insbesondere aber H bedeutet.

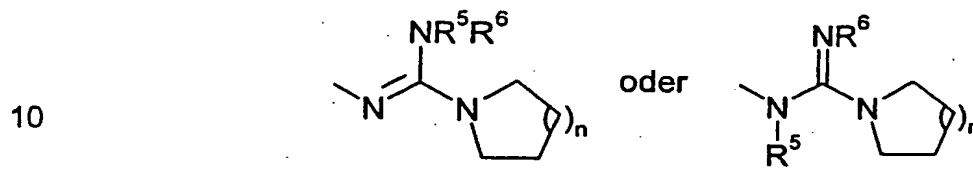
- 25 Die Guanidino-Gruppe Y kann, sofern mindestens einer der Reste R^5 , R^6 , R^7 und R^8 H bedeutet, bezüglich der Doppelbindung unter allgemein bekannten Bedingungen isomerisieren. Die Formel I schließt alle Isomere dieser Gruppe ein.

- 30 Sofern R^5 und R^7 gemeinsam einen Ring bilden, nimmt Y bevorzugt eine der folgenden Strukturen an:



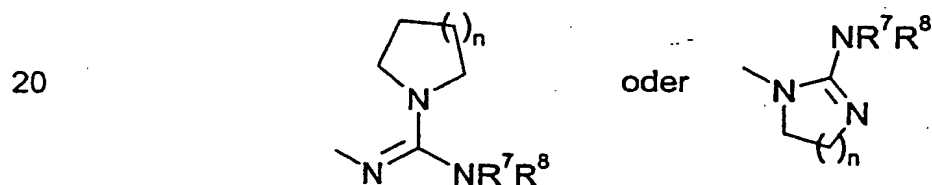
worin R^6 und R^8 die oben angegebene Bedeutung aufweisen und n 1, 2 oder 3, bevorzugt 1 oder 2 bedeutet.

5 Sofern R^7 und R^8 gemeinsam einen Ring bilden, nimmt Y bevorzugt eine der folgenden Strukturen an:



worin R^5 und R^6 die oben angegebene Bedeutung aufweisen und n 1, 2 oder 3, bevorzugt 1 oder 2 bedeutet.

15 Sofern R^5 und R^6 gemeinsam einen Ring bilden, nimmt Y bevorzugt eine der folgenden Strukturen an:



worin R^7 und R^8 die oben angegebene Bedeutung aufweisen und n 1, 2 oder 3, bevorzugt 1 oder 2 bedeutet.

25 Gegenstand der Erfindung sind insbesondere die Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat sowie deren Verwendung. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch
30 die folgenden Teilformeln Ia bis Ie ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

in Ia R^1 H, OH, OA, SA oder Hal, insbesondere H
35 bedeutet;

5	in Ib	R ¹ R ²	H, OH, OA, SA oder Hal, insbesondere H, H, Hal, OH, A, NH ₂ , NO ₂ oder CN, insbesondere H, Cl, OH, CH ₃ oder NH ₂ .
		bedeuten;	
10	in Ic	R ¹ R ²	H, OH, OA, SA oder Hal, insbesondere H, OH, OCH ₃ oder CH ₃ H, Hal, OH, A, NH ₂ , NO ₂ oder CN, insbesondere H, Cl, OH, CH ₃ oder NH ₂ .
15		Het	2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3- Pyrrolyl, insbesondere 1-Pyrrolyl, 1-, 2, 4- oder 5- Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5- Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isoxazolyl, 2-, 4- oder 5- Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Isotiazolyl, 2-, 3- oder 4- Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4- Triazol-1-, -3- oder 5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 1,2,3- Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder -5-yl, 3- oder 4- Pyridazinyl, Pyrazinyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolidinyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Piperidinyl, 2-, 3- oder 4-Morpholinyl, 1,4- Dioxanyl, 1,3-Dioxan-2-, -4- oder -5-yl, 1-, 2- oder 3- Piperazinyl,
25		R ³ , R ⁴	H, A, OA oder Hal, insbesondere H, Br, Cl, CH ₃ oder OCH ₃
		bedeuten;	
35	in Id	R ¹ R ²	H, OH, OA, SA oder Hal, insbesondere H, H, Hal, OH, A, NH ₂ , NO ₂ oder CN, insbesondere H, Cl, OH, CH ₃ oder NH ₂ .

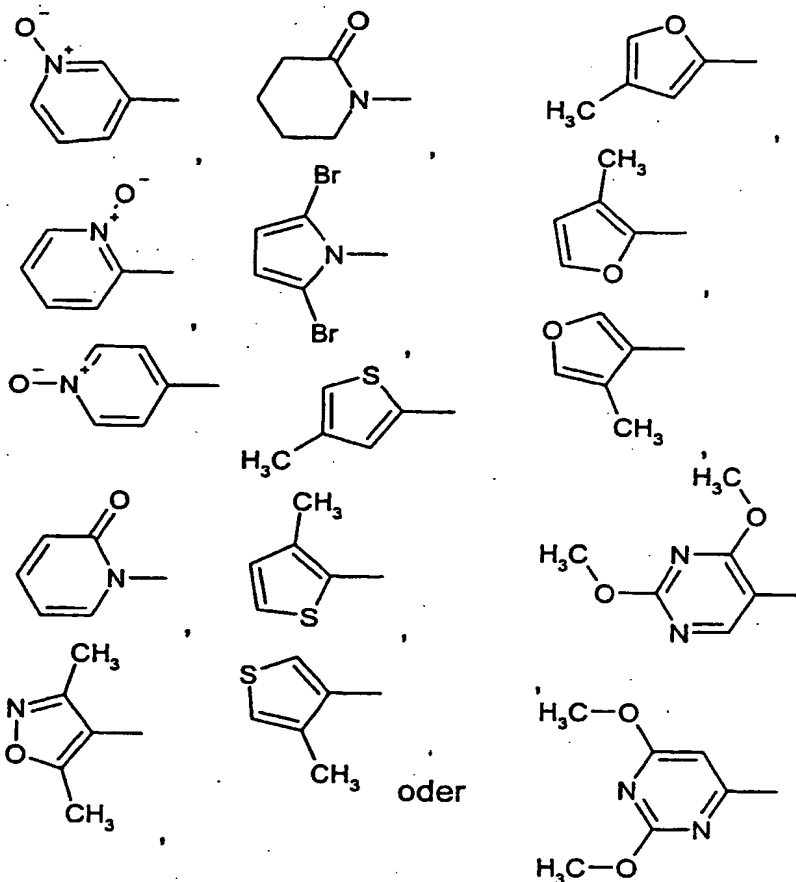
Het

5

10

15

20



bedeuten.

25

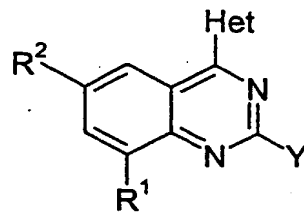
Weiterhin bevorzugt sind solche Verbindungen der Formel I sowie deren Salze und Solvate, worin mindestens einer der Reste R^1 , R^2 , R^3 , R^4 eine der folgenden Bedeutungen aufweist:

30

OH, NO_2 , NH_2 , NHA, NA_2 , NH-CO-A , NH-CO-Ph , SA, SO-A , $\text{SO}_2\text{-A}$, $\text{SO}_2\text{-Ph}$, CN , OCF_3 , CO-A , CO_2H , CO_2A , CO-NH_2 , CO-NHA , CO-NA_2 , SO_2NH_2 , SO_2NHA , SO_2NA_2 oder unsubstituiertes oder einfach oder mehrfach durch A, OA, Hal, CF_3 substituiertes Phenyl.

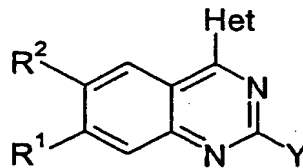
35

Besonders bevorzugt sind ferner die folgenden Verbindungen der Formeln IA, IB und IC:



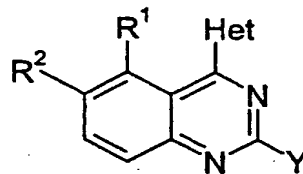
IA

5



IB

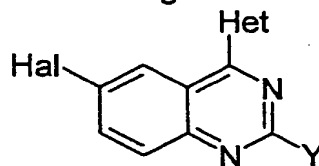
10



IC

15 worin R¹, R², Het und Y die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen und R² bevorzugt Hal, insbesondere Cl bedeutet.

Insbesondere sind Verbindungen der Formeln ID



ID

20

bevorzugt, worin Hal die oben angegebene Bedeutung aufweist und
 25 insbesondere Cl bedeutet.

25

Verbindungen der Formel I, deren Rest R³ Methyl bedeutet weisen eine besonders ausgeprägte Selektivität der Bindung an den NHE-3-Rezeptor auf.

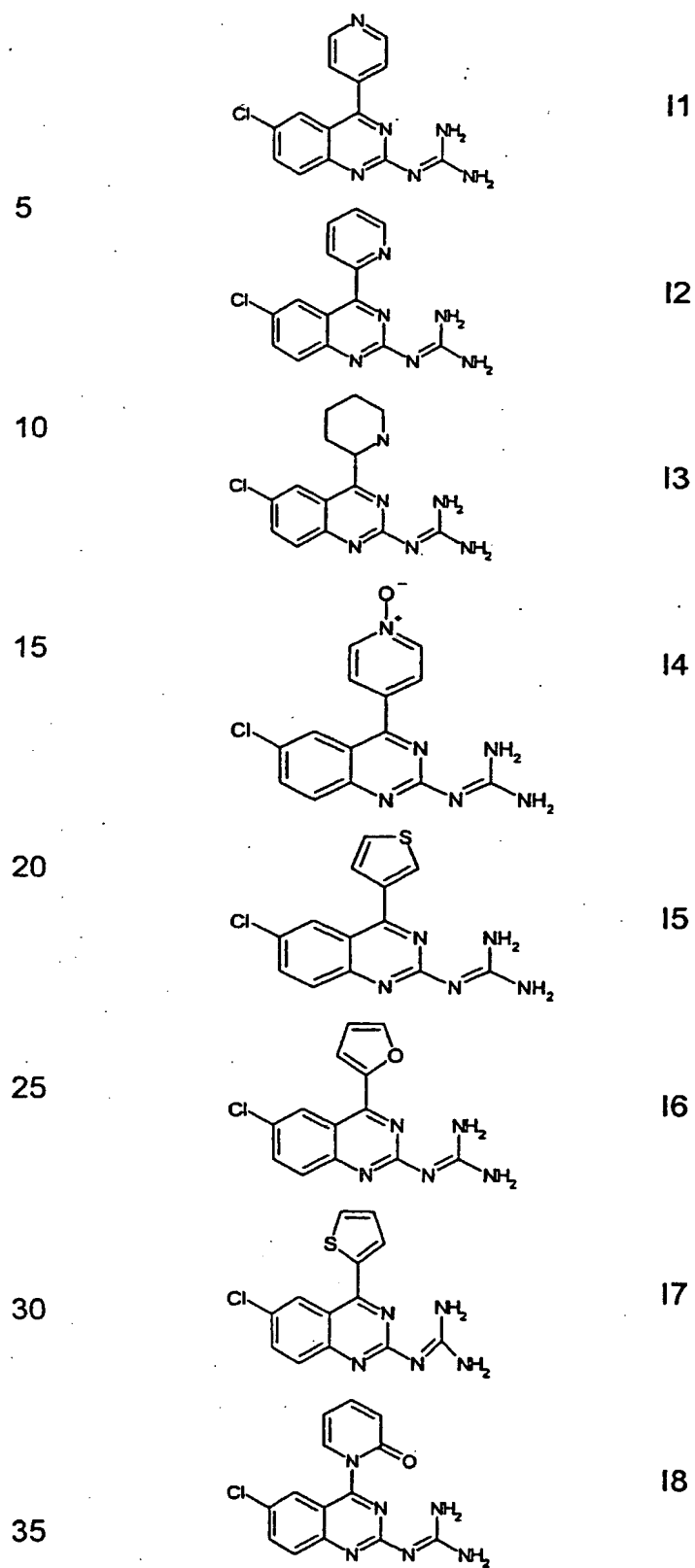
30

Verbindungen der Formel I, deren Rest R⁴ NH₂ bedeutet zeigen eine besonders gute Löslichkeit in wässrigen Lösungen.

Besonders bevorzugt sind die Verbindungen der Formeln I1 bis I14 sowie deren Salze und Solvate:

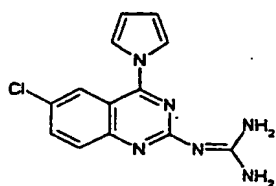
35

- 18 -



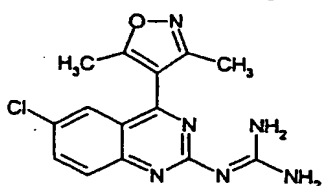
- 19 -

5



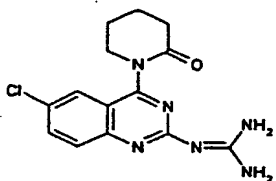
19

10



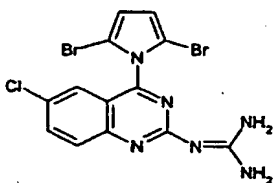
110

15



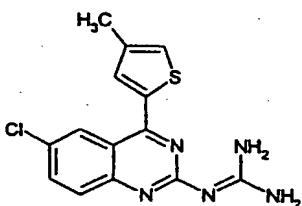
111

20



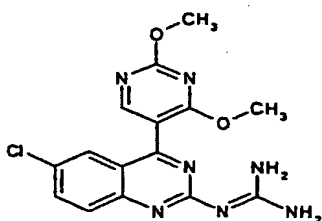
112

25



113

30



114

R^2 bedeutet bevorzugt H, Cl, A, NH_2 , NO_2 , SCH_3 , $SOCH_3$, SO_2CH_3 , OCH_3 , OH, CN, CF_3 , OCF_3 oder F, insbesondere H, Cl, F, Br, OH, CH_3 , NO_2 oder NH_2 , Ganz besonders bevorzugt bedeutet R^2 Cl.

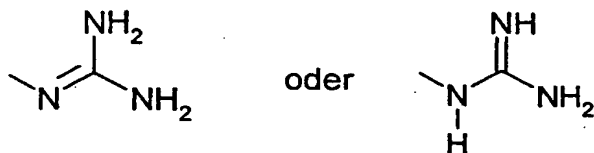
35

R^3 bedeutet bevorzugt H, Cl, OA, NH_2 , NO_2 , SCH_3 , CN, C_2H_5 , OCF_3 oder C_6H_5 , insbesondere H, OA oder CH_3 . Ganz besonders bevorzugt bedeutet R^3 H oder OCH_3 .

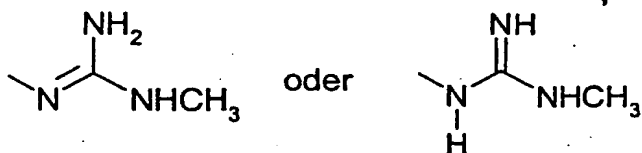
R⁴ bedeutet bevorzugt H, F, NH₂ oder NO₂, insbesondere H oder NH₂.
 Ganz besonders bevorzugt bedeutet R⁴ H oder NH₂.

Vorzugsweise nimmt Y eine der folgenden Bedeutungen an:

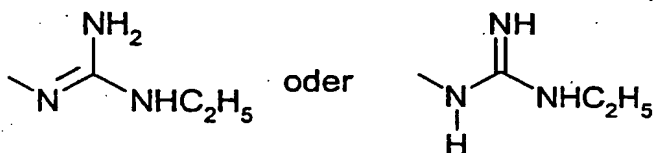
5



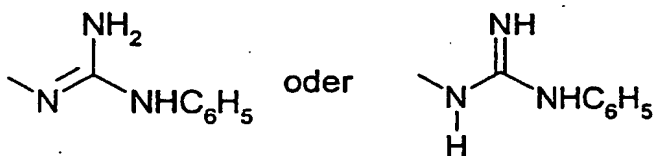
10



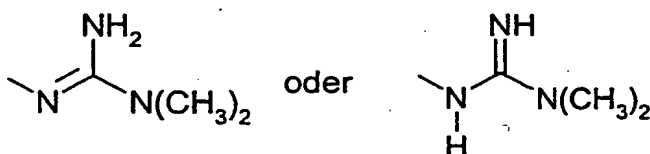
15



20

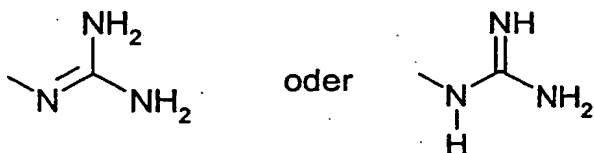


25



Insbesondere bevorzugt weist Y eine der folgenden Bedeutungen auf:

30



35



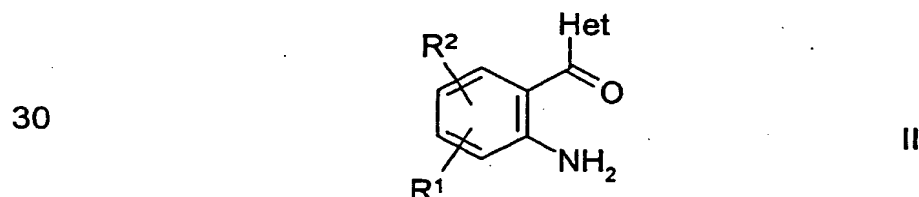
Die Hydrochloride und p-Toluolsulfonate der Verbindungen der Formeln I sind ganz besonders bevorzugt.

5 Die Verbindungen der Formel I können ein oder mehrere asymmetrisch substituierte Kohlenstoffatome aufweisen und können dementsprechend als reine Enantiomere oder einer Mischung der Enantiomere vorkommen. Ebenso können bei Anwesenheit von mehreren asymmetrisch substituierte Kohlenstoffatome verschiedene Diastereomere auftreten. Die
10 verschiedenen Diastereomere und Enantiomere und deren Mischungen sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl,
15 Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch
20 machen.

Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

25 Die Verbindungen der Formel I werden vorzugsweise hergestellt, indem man o-Aminophenylheterocyclketone oder der Formel II



35 worin R¹, R² und Het die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, mit 1-Cyanguanidin oder einem entsprechend N-alkylierten oder N-arylierten 1-Cyanguanidin der Formel NC-Y umgesetzt, worin Y die oben angegebene Bedeutung aufweist.

Die Umsetzung kann in einem Lösungsmittel, vorzugsweise einem inerten Lösungsmittel, erfolgen.

- 5 Als Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, 10 Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmono-methyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon (NMP) oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure 15 oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

Vorzugsweise wird DMF, Wasser oder ein Alkohol verwendet.

- 20 Ganz besonders bevorzugt wird die Reaktion ohne ein Lösungsmittel, d.h. in der Schmelze, bei Temperaturen zwischen 100 und 200° C durchgeführt.

- 25 Von Vorteil ist die Anwesenheit eines sauren Katalysators wie AlCl_3 , TiCl_4 , p-Toluolsulfonsäure, BF_3 , Essigsäure, Schwefelsäure, Oxalsäure, POCl_3 oder Phosphorpentoxid.

Eine bevorzugte Variante besteht darin, daß einer der Reaktanden bereits als Salz, z.B. als Hydrochlorid, eingesetzt wird.

- 30 Eine weitere wertvolle Methode zur Herstellung der Verbindungen der Formel I besteht darin, daß man anstatt einer Verbindung der Formel NC-Y eine Verbindung der Formel III

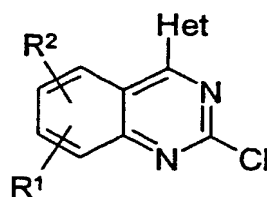


- 35 worin

X -S-Alkyl, -S-Aryl, -O-Alkyl oder -OAryl

und Alkyl vorzugsweise die oben angegebene Bedeutung von A aufweist und Aryl bevorzugt unsubstituiertes oder einfach oder mehrfach durch A, OH, OA, Hal, CN oder CF₃ substituiertes Phenyl bedeutet, mit einer Verbindung der Formel II umsetzt.

Schließlich können die Verbindungen der Formel I durch Umsetzung von Verbindungen der Formel IV



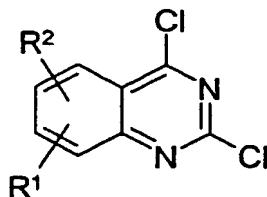
IV

worin Het, R¹ und R² die oben angegebenen Bedeutungen haben,

mit einer Verbindung der Formel HY hergestellt werden, worin Y die oben angegebene Bedeutung aufweist. Besonders bevorzugt bedeutet HY Guanidin. Bevorzugt wird hierbei in Gegenwart einer starken Base wie Alkalialkoholat oder stark basischen Aminen gearbeitet. Insbesondere finden als Basen bevorzugt Natrium- oder Kaliummethanolat oder -ethanolat, Kalium-tert-Butanolat, DBN, DBU oder DABCO Verwendung. Als Lösungsmittel für die Umsetzung von Verbindungen der Formel IV mit Verbindungen der Formel HY werden vorzugsweise DMSO, NMP oder DMF verwendet.

Die Verbindungen der Formel IV können nach an sich bekannten Herstellungsmethoden erhalten werden.

Besonders bevorzugt werden die Verbindungen der Formel IV durch Umsetzung der Verbindungen der Formel V



V

a)

mit heterocyclischen Boronsäuren der Formel Het-B(OH)_2 in Gegenwart einer Palladiumverbindung wie z.B. Bis(triphenylphosphin)-palladium(II)-chlorid im Sinne einer Suzuki-Kupplung. Viele Varianten dieser Reaktion sind in der Literatur bereits bekannt (z.B. S. L. Buchwald und J. M. Fox, The Strem Chemiker 200, 18, 1).

b)

mit heterocyclischen Tributylzinnverbindungen der Formel $\text{Het-Sn(n-C}_2\text{H}_5)_3$ im Sinne einer Stille-Kupplung (z.B. J. K Stille Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1986, 25, 508).

oder

c)

mit Stickstoffheterocyclen mit freier NH-Funktion wie z.B. Pyridone oder Pyrrol im Sinne einer nukleophilen Verdrängung. Der Heterocyclus ist dann über N angebunden. Bevorzugt wird dabei in Gegenwart eines Säurefängers wie z.B Natriumhydrid oder Kaliumcarbonat und eines polaren Lösungsmittel wie DMSO, NMP oder DMF gearbeitet.

Das Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel V ist ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Anmeldung.

Die neuen Verbindungen der Formeln II und IV sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Anmeldung.

In einigen Fällen kann es sinnvoll sein, die Reste R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und andere funktionelle Gruppen erst nach der Umsetzung der Verbindungen der Formel II mit den Verbindungen der Formel NC-Y oder den Verbindungen der Formel III, z.B. durch Entfernen einer Schutzgruppe, Etherspaltung oder Hydrierung von Nitrogruppen zu Aminogruppen, zu erzeugen. Entsprechend kann ebenso sinnvoll sein, die Reste R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und andere funktionelle Gruppen erst nach der Umsetzung der Verbindungen der Formel IV mit den Verbindungen der Formel HY durch die oben genannten Maßnahmen zu erzeugen.

5 Eine Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säure-
additionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äqui-
valenter Mengen der Base und der Säure in einem vorzugsweise inerten
Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese
Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch
unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet
werden, z.B. Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren
wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren
10 wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbe-
sondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder hetero-
cyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren,
z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessig-
säure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Malein-
15 säure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure,
Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfon-
säure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfon-
säure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und -disulfonsäuren, Lauryl-
schwefelsäure. Salze von Verbindungen der Formel I mit physiologisch
20 nicht unbedenklichen Säuren, z.B. Pikrate, können zur Isolierung und /oder
Aufreinigung der Verbindungen der Formel I verwendet werden und sind
ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

25 Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen
der Formel I als NHE-3-Inhibitoren und/oder ihrer physiologisch
unbedenklichen Salze zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen,
insbesondere auf nicht-chemischem Wege. Hierbei können sie zusammen
mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger-
oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder
30 mehreren weiteren Wirkstoffen in eine geeignete Dosierungsform gebracht
werden.

Gegenstand der Erfindung sind ferner pharmazeutische Zubereitungen,
enthaltend mindestens einen NHE-3-Inhibitor der Formel I und/oder eines
35 seiner physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate.

- 5 Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale), parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Alkylenglykole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat, Gelatine, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Pillen, Dragees, Kapseln, Pulver, Granulate, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen Anwendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder, oder transdermal in Patches.
- 10 Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und /oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z.B. ein oder mehrere Vitamine.
- 20 Als pharmazeutische Zubereitung für die Verabreichung in Form von Aerosolen oder Sprays sind geeignet z.B. Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen des Wirkstoffs der Formel I in einem pharmazeutisch unbedenklichen Lösungsmittel.
- 25 Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate können zur Behandlung und/oder Prophylaxe der oben beschriebenen Krankheiten oder Krankheitszuständen verwendet werden.
- 30 Dabei werden die erfindungsgemäßen Substanzen in der Regel vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 0,1 und 100 mg, insbesondere zwischen 1 und 10 mg pro Dosierungseinheit verabreicht. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,001 und 10 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden Patienten hängt jedoch von den
- 35 verschiedenen Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allge-

meinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabreichungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.

5

Beispiele:

Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und/oder durch Kristallisation.

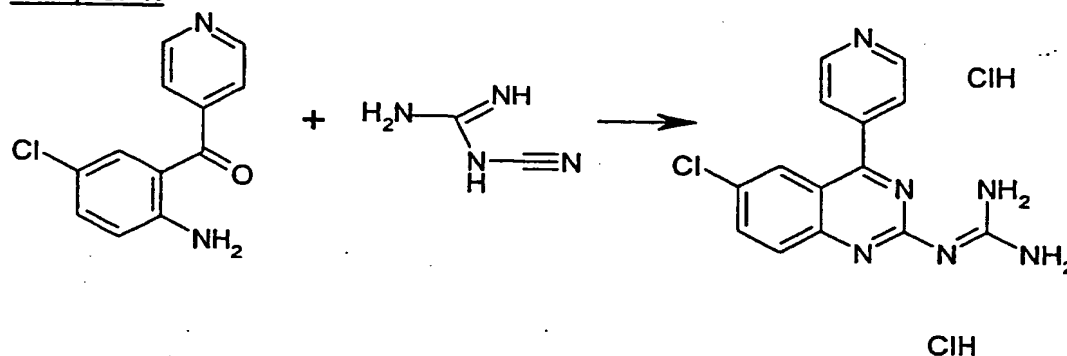
10

15

Massenspektrometrie (MS): EI (Elektronenstoß-Ionisation) M^+
FAB (Fast Atom Bombardment) $(M+H)^+$

Beispiel 1:

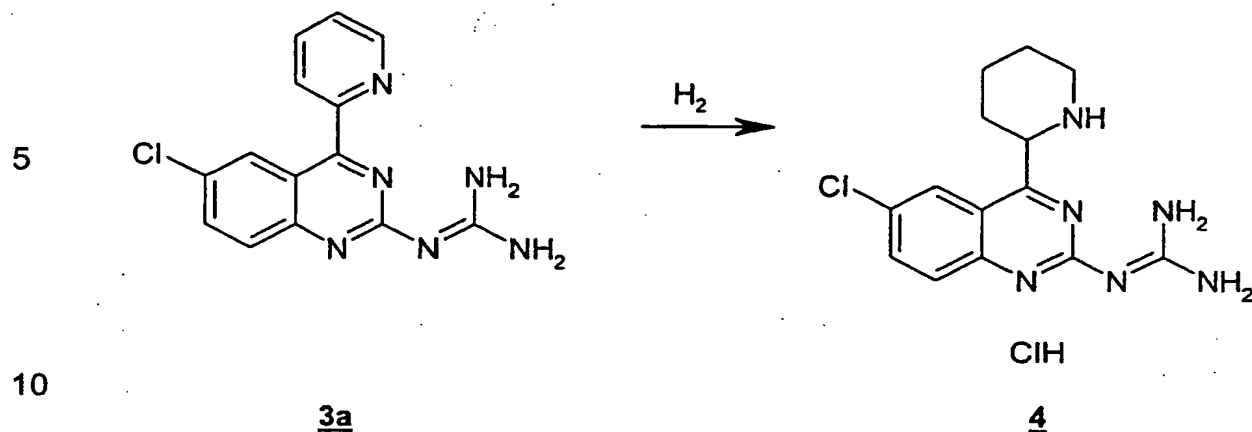
20



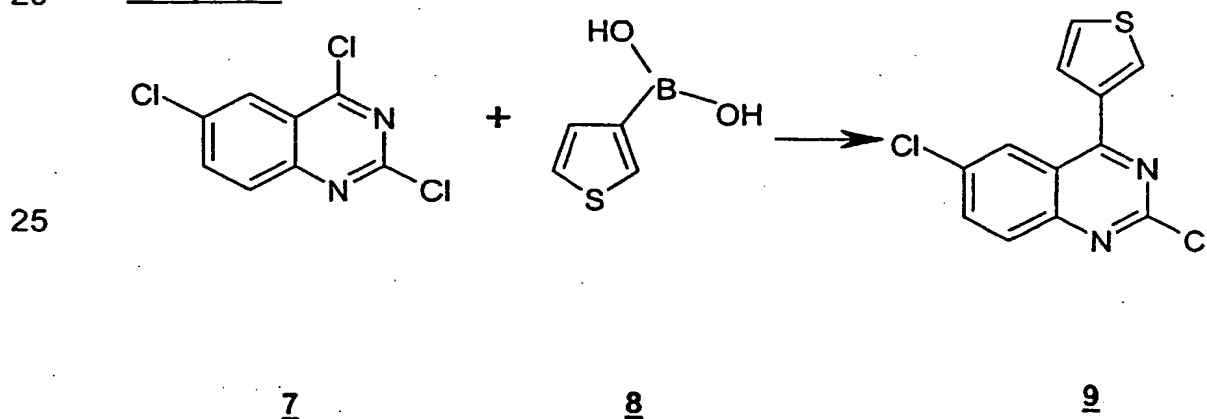
25

Eine Mischung aus 10,0 g der Verbindung **1**, 7,0 g Cyanoguanidin (**2**) und 22,0 g p-Toluolsulfonsäure wird eine Stunde bei 160°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wird mit 80 ml und Methanol erhitzt, mit einer 1 n wässrigen Lösung von Natriumhydroxid alkalisch gestellt und filtriert. Der Rückstand wird wie üblich aufgearbeitet, und mit einer Lösung von Chlorwasserstoffgas in Isopropanol behandelt, wodurch nach Filtration das Produkt **3** erhalten wird (F.p.: 345°C).

35

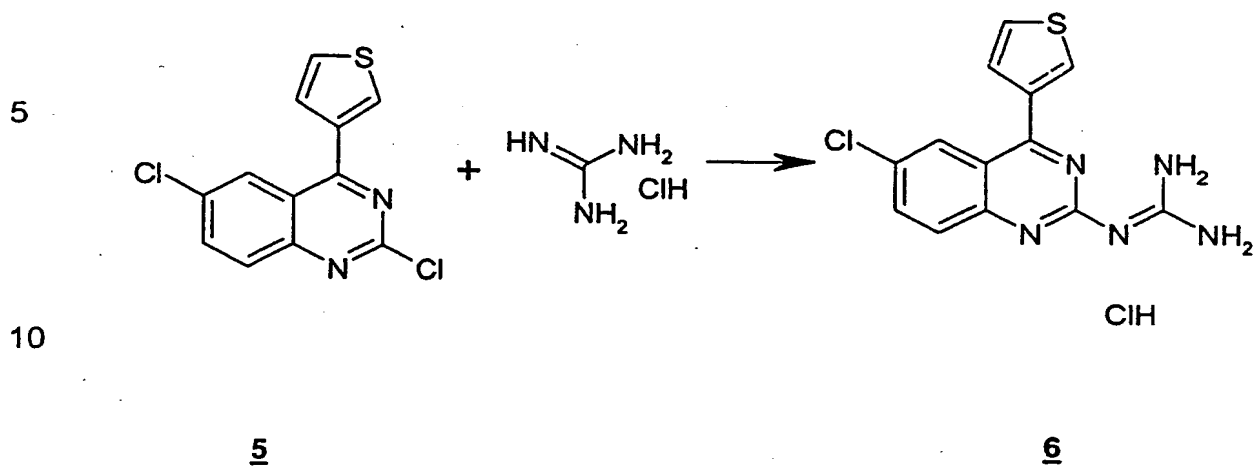
Beispiel 2:

15 Eine Lösung von 200 mg der Verbindung 3a (erhältlich durch Freisetzung der Base aus dem entsprechenden Hydrochlorid) in 40 ml Methanol wird bei normalem Druck in Gegenwart von Pt/C (5-%ig) hydriert. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand wie üblich aufgearbeitet, wodurch nach Zugabe von methanolischer Salzsäurelösung und Filtration das Produkt 4 erhalten wird.

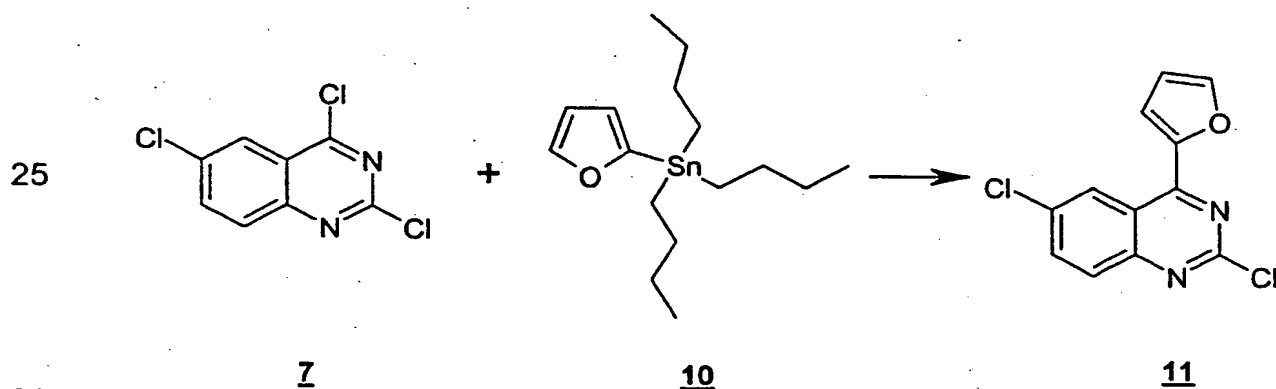
Beispiel 3:

30 Eine Mischung aus 1,35 g der Verbindung 7 (erhältlich nach Okabe et al., Tetrahedron 1995, 51, 1861-1866), 0,75 g der Boronsäure (8), 309 mg Natriumhydroxid und 116 mg Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(0) in 19 ml Diethylenglycoldimethylether wird für sechs Stunden auf 130°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wird anschließend mit Wasser versetzt und aufgearbeitet, wodurch das Produkt 9 erhalten wird (F.p.: 174 -176°C).

35

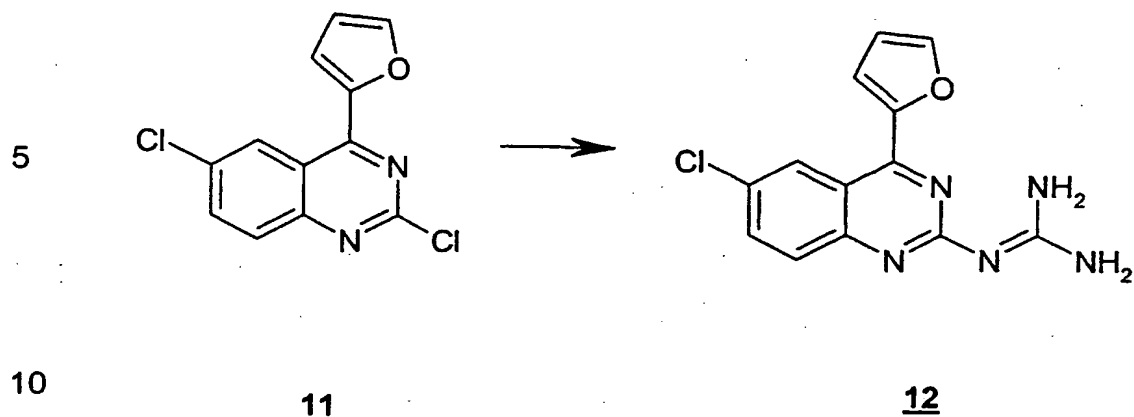
Beispiel 4:

15 Eine Mischung aus 1,10 g der Verbindung 5, 1,82 g Guanidiniumchlorid und 2,89 g 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en in 10,0 ml 1-Methyl-2-pyrrolidon wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird wie üblich aufgearbeitet, wodurch nach Zugabe von methanolischer Salzsäurelösung das Produkt 6 erhalten wird (F.p.: 294 - 297°C).

Beispiel 5:

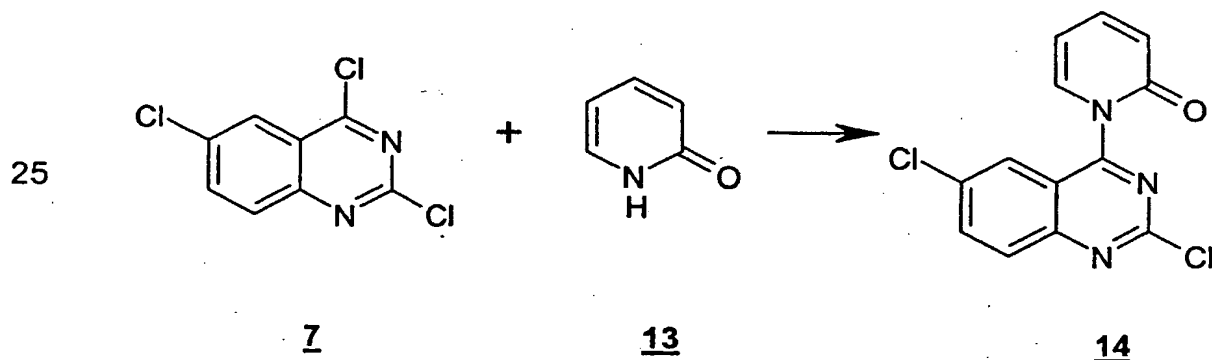
30 Eine Mischung aus 0,50 g der Verbindung 7, 0,765 g 2-(Tributylstannyl)furan (10), und 0,150 g Bis(triphenylphosphin)-Palladium (II)-chlorid in 25 ml Dioxan wird für zwei Stunden unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand wie üblich aufgearbeitet, wodurch die Verbindung 11 erhalten wird.

35

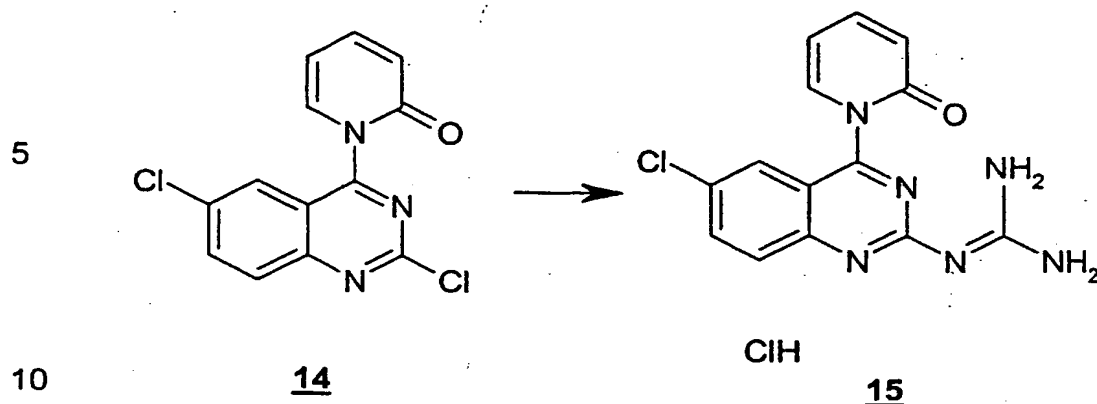
Beispiel 6:

15 0,901 g Guanidiniumchlorid wird mit 1,75 ml einer 30-prozentigen Lösung von Natriummethylat in Methanol für 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand mit einer Lösung von 0,25 g der Verbindung 11 in 10 ml Dimethylformamid versetzt. Die Mischung wird für zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend wie üblich aufgearbeitet, wodurch die Verbindung 12 erhalten wird (F.p.: 209 - 212°C) .

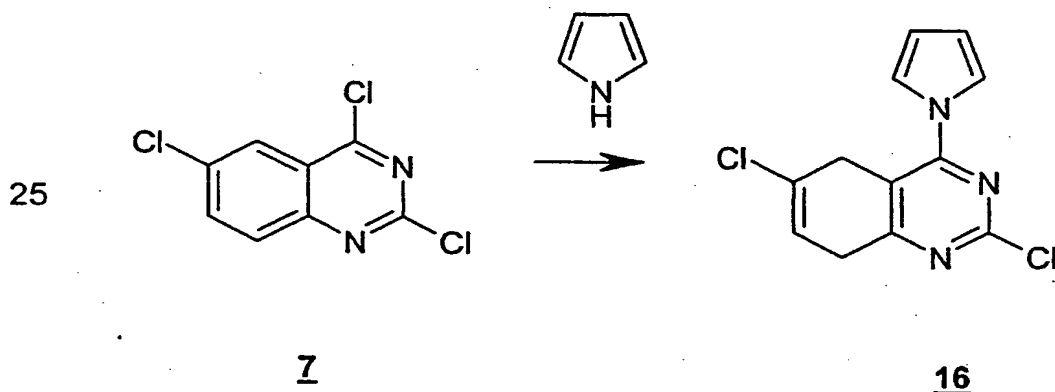
20

Beispiel 7:

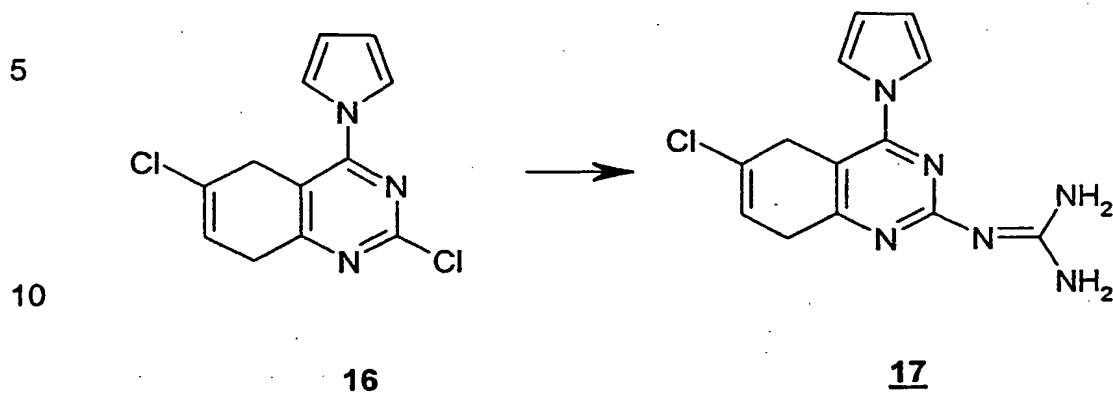
35 1,05 g der Verbindung 7, 0,55 g 13 und 2,0 g Kaliumcarbonat werden in 15 ml Dimethylformamid bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung mit Wasser verdünnt und filtriert. Durch übliche Aufarbeitung des Rückstandes wird das Produkt 14 erhalten.

Beispiel 8:

250 mg der Verbindung 14 werden in 3 ml Dimethylsulfoxid gelöst und mit 100 mg DABCO versetzt. Anschließend wird eine stöchiometrische Menge Guanidin Base (aus Guanidiniumchlorid durch Natriummethylat freigesetzt) in Dimethylsulfoxid zugefügt und für 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von Wasser wird filtriert, der Rückstand wie üblich aufgearbeitet und nach Zugabe einer Lösung von HCl in Isopropanol und Filtration in das Produkt 15 überführt (F.p.: 285 Grad).

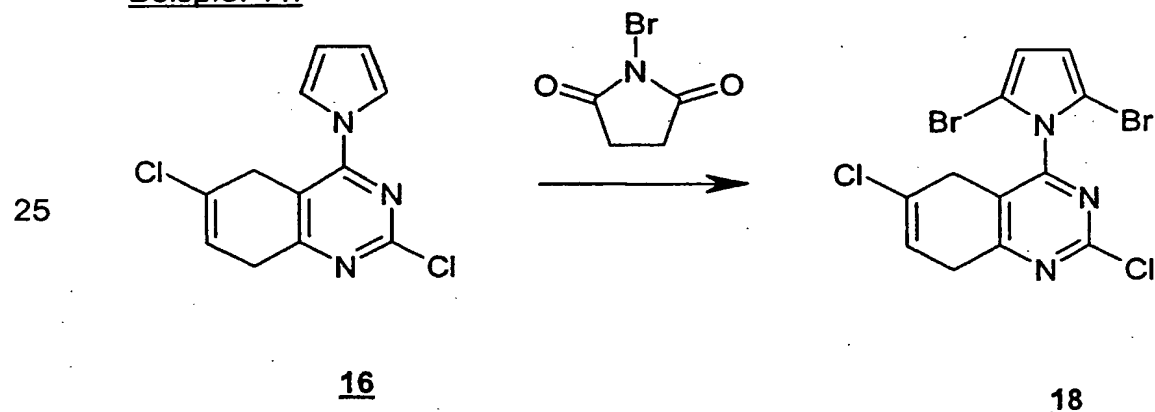
20 Beispiel 9:

35 Eine Lösung von 0,70 ml Pyrrol in 10 ml Dimethylsulfoxid wird unter Stickstoff-Atmosphäre mit 340 mg Natrium in Weissöl versetzt und für 30 Minuten gerührt. Die erhaltene Lösung wird unter Kühlung in eine Lösung von 2,33 g der Verbindung 7 in 10 ml Dimethylsulfoxid getropft und für weitere zwei Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wird anschließend mit Wasser versetzt und wie üblich aufgearbeitet, wodurch das Produkt 16 erhalten wird.

Beispiel 10:

15 Eine Lösung von 528 mg der Verbindung **16** in 5 ml Dimethylsulfoxid wird mit 225 mg DABCO versetzt und für 30 Minuten gerührt. Anschließend werden 0,10 ml Guanidin Base zugegeben und für weitere 30 Minuten gerührt. Nach Zugabe von Wasser wird wie üblich aufgearbeitet, wodurch das Produkt **17** erhalten wird (F.p.: 153°C).

20 **Beispiel 11:**



30 530 mg der Verbindung **16** werden in 10 ml Tetrahydrofuran gelöst, mit 340 mg NBS versetzt und für zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach erneuter Zugabe von 250 mg NBS wird die Reaktionsmischung für zwei Stunden gerührt, mit Wasser verdünnt und wie üblich aufgearbeitet, wodurch das Produkt **18** erhalten wird.

35 Aus Verbindung **18** wird analog Beispiel 10 die entsprechende Guanidin Verbindung erhalten.

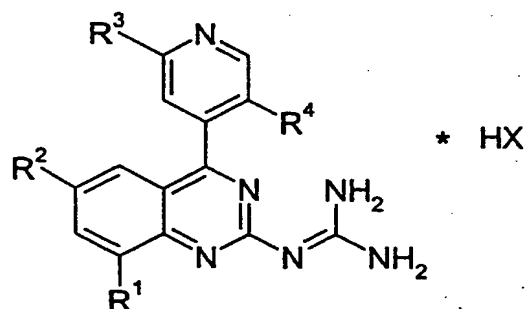
Analog zu den oben angegebenen Verfahren wurden unter Verwendung
 der entsprechenden Vorstufen die folgenden Verbindungen als NHE-3-
 5 Inhibitoren in Form Ihrer bevorzugten Säureadditionssalze erhalten:

Im Folgenden bedeutet pTsOH p-Toluolsulfonsäure.

Beispiele 12 – 29:

10

15



20

25

30

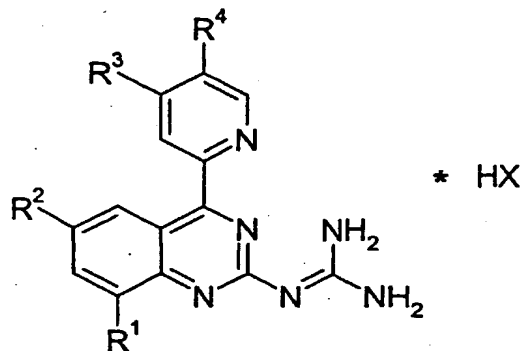
35

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	HX
(12)	H	OCH ₃	H	H	pTsOH
(13)	H	OCH ₃	H	H	HCl
(14)	H	Cl	H	Methyl	HCl
(15)	H	Cl	H	Ethyl	HCl
(16)	H	Cl	H	CN	pTsOH
(17)	H	Cl	H	NO ₂	pTsOH
(18)	H	Cl	H	NH ₂	pTsOH
(19)	H	Cl	H	CF ₃	HCl
(20)	H	Cl	H	OCH ₃	pTsOH
(21)	H	Cl	H	SO ₂ CH ₃	HCl
(22)	H	Cl	Methyl	H	HCl
(23)	H	Cl	Ethyl	H	HCl
(24)	H	Cl	CN	H	HCl
(25)	H	Cl	NO ₂	H	HCl
(26)	H	Cl	NH ₂	H	HCl
(27)	H	Cl	CF ₃	H	HCl
(28)	H	Cl	OCH ₃	H	HCl
(29)	H	Cl	SO ₂ CH ₃	H	HCl

Beispiele 30 – 47:

5

10



15

20

25

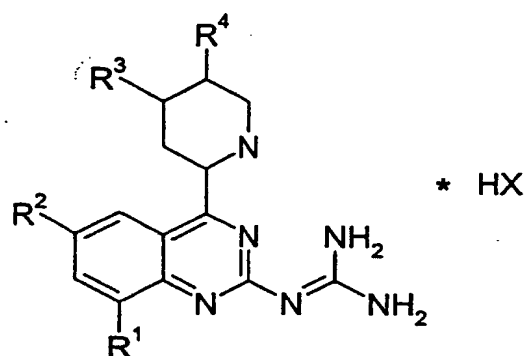
30

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	HX	
(30)	H	Cl	H	H	pTsOH	(F.p.: 208°C)
(31)	H	Cl	H	H	HCl	
(32)	H	Cl	H	Methyl	HCl	
(33)	H	Cl	H	Ethyl	HCl	
(34)	H	Cl	H	CN	pTsOH	
(35)	H	Cl	H	NO ₂	pTsOH	
(36)	H	Cl	H	NH ₂	pTsOH	
(37)	H	Cl	H	CF ₃	HCl	
(38)	H	Cl	H	OCH ₃	pTsOH	
(39)	H	Cl	H	SO ₂ CH ₃	HCl	
(40)	H	Cl	Methyl	H	HCl	
(41)	H	Cl	Ethyl	H	HCl	
(42)	H	Cl	CN	H	HCl	
(43)	H	Cl	NO ₂	H	HCl	
(44)	H	Cl	NH ₂	H	HCl	
(45)	H	Cl	CF ₃	H	HCl	
(46)	H	Cl	OCH ₃	H	HCl	
(47)	H	Cl	SO ₂ CH ₃	H	HCl	

Beispiele 48 – 65:

35

5



10

15

20

25

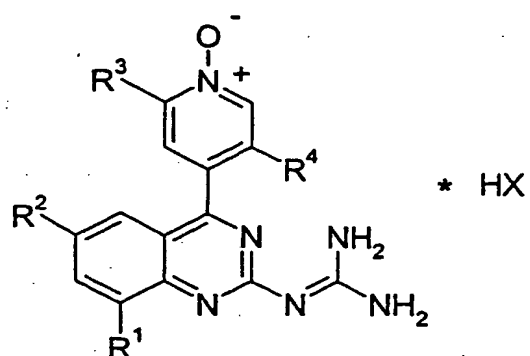
30

35

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	HX
(48)	H	Cl	H	H	pTsOH
(49)	H	OCH ₃	H	H	HCl
(50)	H	Cl	H	Methyl	HCl
(51)	H	Cl	H	Ethyl	HCl
(52)	H	Cl	H	CN	pTsOH
(53)	H	Cl	H	NO ₂	pTsOH
(54)	H	Cl	H	NH ₂	pTsOH
(55)	H	Cl	H	CF ₃	HCl
(56)	H	Cl	H	OCH ₃	pTsOH
(57)	H	Cl	H	SO ₂ CH ₃	HCl
(58)	H	Cl	Methyl	H	HCl
(59)	H	Cl	Ethyl	H	HCl
(60)	H	Cl	CN	H	HCl
(61)	H	Cl	NO ₂	H	HCl
(62)	H	Cl	NH ₂	H	HCl
(63)	H	Cl	CF ₃	H	HCl
(64)	H	Cl	OCH ₃	H	HCl
(65)	H	Cl	SO ₂ CH ₃	H	HCl

Beispiele 66 – 83:

5



10

15

20

25

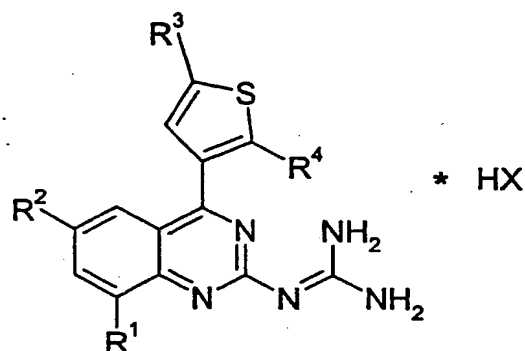
30

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	HX	
(66)	H	Cl	H	H	pTsOH	(F.p.: 305°C, Zers.)
(67)	H	Cl	H	H	HCl	
(68)	H	Cl	H	Methyl	HCl	
(69)	H	Cl	H	Ethyl	HCl	
(70)	H	Cl	H	CN	pTsOH	
(71)	H	Cl	H	NO ₂	pTsOH	
(72)	H	Cl	H	NH ₂	pTsOH	
(73)	H	Cl	H	CF ₃	HCl	
(74)	H	Cl	H	OCH ₃	pTsOH	
(75)	H	Cl	H	SO ₂ CH ₃	HCl	
(76)	H	Cl	Methyl	H	HCl	
(77)	H	Cl	Ethyl	H	HCl	
(78)	H	Cl	CN	H	HCl	
(79)	H	Cl	NO ₂	H	HCl	
(80)	H	Cl	NH ₂	H	HCl	
(81)	H	Cl	CF ₃	H	HCl	
(82)	H	Cl	OCH ₃	H	HCl	
(83)	H	Cl	SO ₂ CH ₃	H	HCl	

Beispiele 84 – 101:

35

5



10

15

20

25

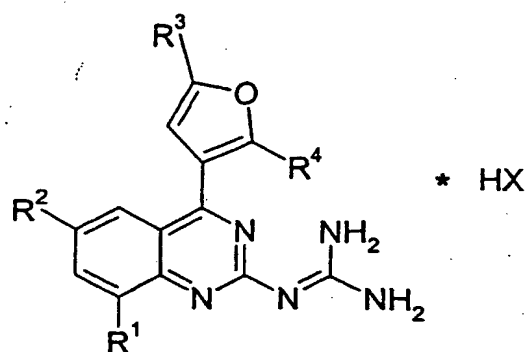
30

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	HX
(84)	H	Cl	H	H	pTsOH
(85)	H	OCH ₃	H	H	HCl
(86)	H	Cl	H	Methyl	HCl
(87)	H	Cl	H	Ethyl	HCl
(88)	H	Cl	H	CN	pTsOH
(89)	H	Cl	H	NO ₂	pTsOH
(90)	H	Cl	H	NH ₂	pTsOH
(91)	H	Cl	H	CF ₃	HCl
(92)	H	Cl	H	OCH ₃	pTsOH
(93)	H	Cl	H	SO ₂ CH ₃	HCl
(94)	H	Cl	Methyl	H	HCl
(95)	H	Cl	Ethyl	H	HCl
(96)	H	Cl	CN	H	HCl
(97)	H	Cl	NO ₂	H	HCl
(98)	H	Cl	NH ₂	H	HCl
(99)	H	Cl	CF ₃	H	HCl
(100)	H	Cl	OCH ₃	H	HCl
(101)	H	Cl	SO ₂ CH ₃	H	HCl

Beispiele 102 – 119:

35

5



10

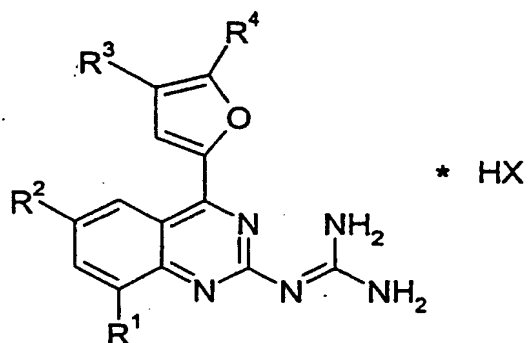
		R ¹	R ²	R ³	R ⁴	HX
10	(102)	H	Cl	H	H	pTsOH
	(103)	H	Cl	H	H	HCl
	(104)	H	Cl	H	Methyl	HCl
	(105)	H	Cl	H	Ethyl	HCl
15	(106)	H	Cl	H	CN	pTsOH
	(107)	H	Cl	H	NO ₂	pTsOH
	(108)	H	Cl	H	NH ₂	pTsOH
	(109)	H	Cl	H	CF ₃	HCl
	(110)	H	Cl	H	OCH ₃	pTsOH
20	(111)	H	Cl	H	SO ₂ CH ₃	HCl
	(112)	H	Cl	Methyl	H	HCl
	(113)	H	Cl	Ethyl	H	HCl
	(114)	H	Cl	CN	H	HCl
	(115)	H	Cl	NO ₂	H	HCl
25	(116)	H	Cl	NH ₂	H	HCl
	(117)	H	Cl	CF ₃	H	HCl
	(118)	H	Cl	OCH ₃	H	HCl
	(119)	H	Cl	SO ₂ CH ₃	H	HCl

30

Beispiele 120 – 137:

35

5



10

15

20

25

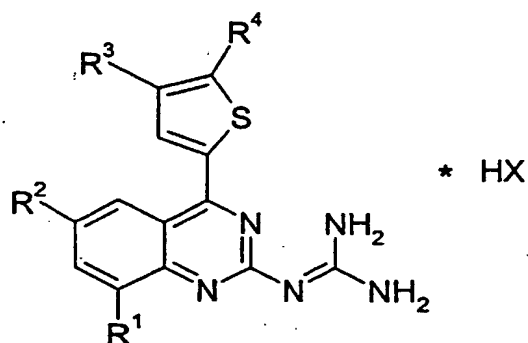
30

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	HX
(120)	H	Cl	H	H	pTsOH
(121)	H	Cl	H	H	HCl
(122)	H	Cl	H	Methyl	HCl
(123)	H	Cl	H	Ethyl	HCl
(124)	H	Cl	H	CN	pTsOH
(125)	H	Cl	H	NO ₂	pTsOH
(126)	H	Cl	H	NH ₂	pTsOH
(127)	H	Cl	H	CF ₃	HCl
(128)	H	Cl	H	OCH ₃	pTsOH
(129)	H	Cl	H	SO ₂ CH ₃	HCl
(130)	H	Cl	Methyl	H	HCl
(131)	H	Cl	Ethyl	H	HCl
(132)	H	Cl	CN	H	HCl
(133)	H	Cl	NO ₂	H	HCl
(134)	H	Cl	NH ₂	H	HCl
(135)	H	Cl	CF ₃	H	HCl
(136)	H	Cl	OCH ₃	H	HCl
(137)	H	Cl	SO ₂ CH ₃	H	HCl

Beispiele 138 – 155:

35

5



10

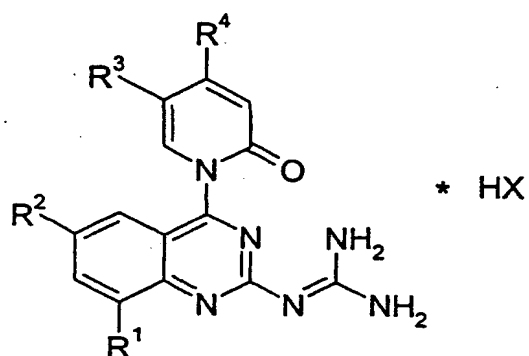
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	HX	
	(138)	H	Cl	H	H	pTsOH
	(139)	H	Cl	H	H	HCl (F.p.: 297°C)
	(140)	H	Cl	H	Methyl	HCl
	(141)	H	Cl	H	Ethyl	HCl
15	(142)	H	Cl	H	CN	pTsOH
	(143)	H	Cl	H	NO ₂	pTsOH
	(144)	H	Cl	H	NH ₂	pTsOH
	(145)	H	Cl	H	CF ₃	HCl
	(146)	H	Cl	H	OCH ₃	pTsOH
20	(147)	H	Cl	H	SO ₂ CH ₃	HCl
	(148)	H	Cl	Methyl	H	HCl (F.p.: 296 – 299°C)
	(149)	H	Cl	Ethyl	H	HCl
	(150)	H	Cl	CN	H	HCl
	(151)	H	Cl	NO ₂	H	HCl
25	(152)	H	Cl	NH ₂	H	HCl
	(153)	H	Cl	CF ₃	H	HCl
	(154)	H	Cl	OCH ₃	H	HCl
	(155)	H	Cl	SO ₂ CH ₃	H	HCl

30

Beispiele 156 – 173:

35

5



10

15

20

25

30

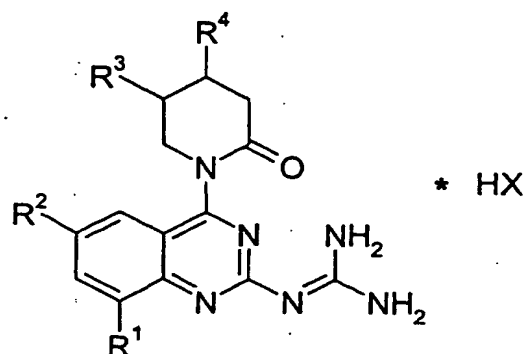
35

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	HX
(156)	H	Cl	H	H	pTsOH
(157)	H	OCH ₃	H	H	HCl
(158)	H	Cl	H	Methyl	HCl
(159)	H	Cl	H	Ethyl	HCl
(160)	H	Cl	H	CN	pTsOH
(161)	H	Cl	H	NO ₂	pTsOH
(162)	H	Cl	H	NH ₂	pTsOH
(163)	H	Cl	H	CF ₃	HCl
(164)	H	Cl	H	OCH ₃	pTsOH
(165)	H	Cl	H	SO ₂ CH ₃	HCl
(166)	H	Cl	Methyl	H	HCl
(167)	H	Cl	Ethyl	H	HCl
(168)	H	Cl	CN	H	HCl
(169)	H	Cl	NO ₂	H	HCl
(170)	H	Cl	NH ₂	H	HCl
(171)	H	Cl	CF ₃	H	HCl
(172)	H	Cl	OCH ₃	H	HCl
(173)	H	Cl	SO ₂ CH ₃	H	HCl

Beispiele 174 – 191:

- 42 -

5



10

15

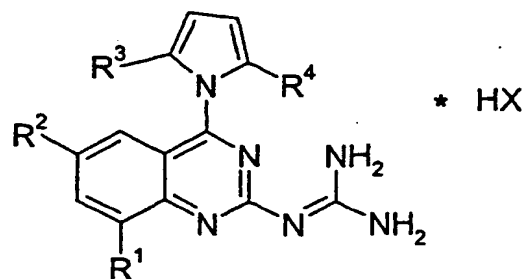
20

25

30

35

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	HX	
(174)	H	Cl	H	H	pTsOH	
(175)	H	Cl	H	H	HCl	(F.p.: 245°C)
(176)	H	Cl	H	Methyl	HCl	
(177)	H	Cl	H	Ethyl	HCl	
(178)	H	Cl	H	CN	pTsOH	
(179)	H	Cl	H	NO ₂	pTsOH	
(180)	H	Cl	H	NH ₂	pTsOH	
(181)	H	Cl	H	CF ₃	HCl	
(182)	H	Cl	H	OCH ₃	pTsOH	
(183)	H	Cl	H	SO ₂ CH ₃	HCl	
(184)	H	Cl	Methyl	H	HCl	
(185)	H	Cl	Ethyl	H	HCl	
(186)	H	Cl	CN	H	HCl	
(187)	H	Cl	NO ₂	H	HCl	
(188)	H	Cl	NH ₂	H	HCl	
(189)	H	Cl	CF ₃	H	HCl	
(190)	H	Cl	OCH ₃	H	HCl	
(191)	H	Cl	SO ₂ CH ₃	H	HCl	

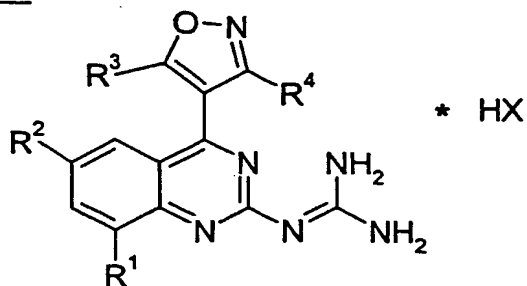
Beispiele 192 – 212:

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	HX		
5	(192)	H	Cl	H	H	pTsOH	
	(193)	H	OCH ₃	H	H	HCl	
	(194)	H	Cl	Br	H	HCl	
	(195)	H	Cl	H	Br	HCl	
	(196)	H	Cl	Br	Br	HCl	(F.p.: 302°C)
10	(197)	H	Cl	H	Methyl	HCl	
	(198)	H	Cl	H	Ethyl	HCl	
	(199)	H	Cl	H	CN	pTsOH	
	(200)	H	Cl	H	NO ₂	pTsOH	
	(201)	H	Cl	H	NH ₂	pTsOH	
15	(202)	H	Cl	H	CF ₃	HCl	
	(203)	H	Cl	H	OCH ₃	pTsOH	
	(204)	H	Cl	H	SO ₂ CH ₃	HCl	
	(205)	H	Cl	Methyl	H	HCl	
	(206)	H	Cl	Ethyl	H	HCl	
20	(207)	H	Cl	CN	H	HCl	
	(208)	H	Cl	NO ₂	H	HCl	
	(209)	H	Cl	NH ₂	H	HCl	
	(210)	H	Cl	CF ₃	H	HCl	
	(211)	H	Cl	OCH ₃	H	HCl	
	(212)	H	Cl	SO ₂ CH ₃	H	HCl	

25

Beispiele 213 – 232:

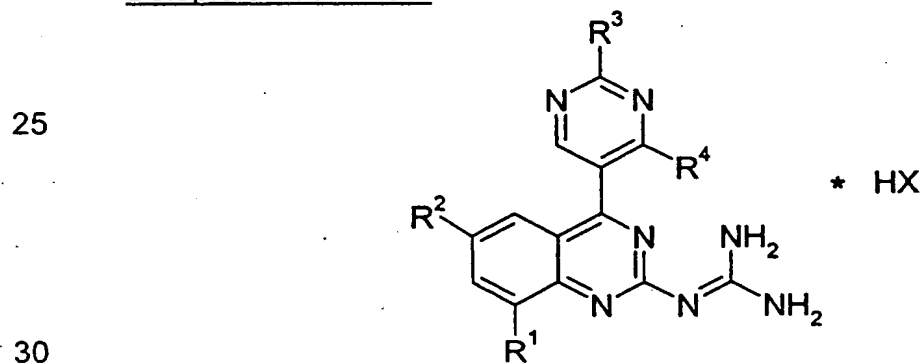
30



35

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	HX
(213)	H	Cl	H	H	pTsOH
(214)	H	Cl	H	H	HCl

5	(215)	H	Cl	Methyl	Methyl	HCl	(F.p.: 317 – 320°C)
	(216)	H	Cl	Ethyl	Ethyl	HCl	
	(217)	H	Cl	H	Methyl	HCl	
	(218)	H	Cl	H	Ethyl	HCl	
	(219)	H	Cl	H	CN	pTsOH	
10	(220)	H	Cl	H	NO ₂	pTsOH	
	(221)	H	Cl	H	NH ₂	pTsOH	
	(222)	H	Cl	H	CF ₃	HCl	
	(223)	H	Cl	H	OCH ₃	pTsOH	
	(224)	H	Cl	H	SO ₂ CH ₃	HCl	
15	(225)	H	Cl	Methyl	H	HCl	
	(226)	H	Cl	Ethyl	H	HCl	
	(227)	H	Cl	CN	H	HCl	
	(228)	H	Cl	NO ₂	H	HCl	
	(229)	H	Cl	NH ₂	H	HCl	
20	(230)	H	Cl	CF ₃	H	HCl	
	(231)	H	Cl	OCH ₃	H	HCl	
	(232)	H	Cl	SO ₂ CH ₃	H	HCl	

Beispiele 233 – 252:

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	HX	
35	(233)	H	Cl	H	H	pTsOH
	(234)	H	Cl	H	H	HCl
	(235)	H	Cl	OCH ₃	OCH ₃	HCl
	(236)	H	Cl	OCF ₃	OCF ₃	HCl

(F.p.: 270 – 275°C)

5	(237)	H	Cl	H	Methyl	HCl
	(238)	H	Cl	H	Ethyl	HCl
	(239)	H	Cl	H	CN	pTsOH
	(240)	H	Cl	H	NO ₂	pTsOH
	(241)	H	Cl	H	NH ₂	pTsOH
10	(242)	H	Cl	H	CF ₃	HCl
	(243)	H	Cl	H	OCH ₃	pTsOH
	(244)	H	Cl	H	SO ₂ CH ₃	HCl
	(245)	H	Cl	Methyl	H	HCl
	(246)	H	Cl	Ethyl	H	HCl
15	(247)	H	Cl	CN	H	HCl
	(248)	H	Cl	NO ₂	H	HCl
	(249)	H	Cl	NH ₂	H	HCl
	(250)	H	Cl	CF ₃	H	HCl
	(251)	H	Cl	OCH ₃	H	HCl
	(252)	H	Cl	SO ₂ CH ₃	H	HCl

Pharmakologische Tests

20 Im folgenden ist die Methodik dargestellt, die zur Charakterisierung der Verbindungen der Formel I als NHE-3-Inhibitoren verwendet wird.

25 Die Verbindungen der Formel I werden in bezug auf ihre Selektivität gegenüber den Isoformen NHE-1 bis NHE-3 charakterisiert. Die drei Isoformen werden in Maus-Fibroblastenzelllinien stabil exprimiert. Die Hemmwirkung der Verbindungen wird durch Bestimmung der EIPA-empfindlichen ²²Na⁺-Aufnahme in die Zellen nach intrazellulärer Acidose beurteilt.

30 Material und Methoden

LAP1-Zelllinien, die die unterschiedlichen NHE-Isoformen exprimieren

35 Die LAP1-Zelllinien, die die Isoformen NHE-1, -2 und -3 exprimieren (eine Maus-Fibroblastenzelllinie), wurden von Prof. J. Pouyssegur (Nice, Frankreich) erhalten. Die Transfektionen werden nach dem Verfahren von

Franchi et al. (1986) durchgeführt. Die Zellen werden in Dulbeccos modifiziertem Eagle-Medium (DMEM) mit 10% inaktiviertem fötalem Kälberserum (FKS) kultiviert. Zur Selektion der NHE-exprimierenden Zellen wird das sogenannte "Säureabtötungsverfahren" von Sardet et al. (1989) verwendet. Die Zellen werden zuerst 30 Minuten in einem NH_4Cl -haltigen bicarbonat- und natriumfreien Puffer inkubiert. Danach wird das extrazelluläre NH_4Cl durch Waschen mit einem bicarbonat-, NH_4Cl - und natriumfreien Puffer entfernt. Im Anschluß daran werden die Zellen in einem bicarbonatfreien, NaCl -haltigen Puffer inkubiert. Nur diejenigen Zellen, die NHE funktionell exprimieren, können in der intrazellulären Ansäuerung, der sie ausgesetzt werden, überleben.

Charakterisierung von NHE-Hemmstoffen in bezug auf ihre Isoformselektivität

Mit den obengenannten Maus-Fibroblastenzelllinien, die die Isoformen NHE-1, NHE-2 und NHE-3 exprimieren, werden Verbindungen nach der von Counillon et al. (1993) und Scholz et al. (1995) beschriebenen Vorgehensweise auf Selektivität gegenüber den Isoformen geprüft. Die Zellen werden intrazellulär nach dem NH_4Cl -Prepulse-Verfahren und anschließend durch Inkubation in einem bicarbonatfreien $^{22}\text{Na}^+$ -haltigen Puffer angesäuert. Aufgrund der intrazellulären Ansäuerung wird NHE aktiviert und Natrium wird in die Zellen aufgenommen. Die Auswirkung der Prüfverbindung wird als Hemmung der EIPA (Ethyl-isopropylamilorid)-empfindlichen $^{22}\text{Na}^+$ -Aufnahme ausgedrückt. Die Zellen, die NHE-1, NHE-2 und NHE-3 exprimierten, werden in einer Dichte von $5-7,5 \times 10^4$ Zellen/Näpfchen in Mikrotiterplatten mit 24 Näpfchen ausgesät und 24 bis 48 Stunden bis zur Konfluenz gezüchtet. Das Medium wird abgesaugt und die Zellen werden 60 Minuten bei 37°C im NH_4Cl -Puffer (50 mM NH_4Cl , 70 mM Cholinchlorid, 15 mM MOPS, pH 7,0) inkubiert. Anschließend wird der Puffer entfernt und die Zellen werden rasch zweimal mit dem Cholinchlorid-Waschpuffer (120 mM Cholinchlorid, 15 mM PIPES/Tris, 0,1 mM Ouabain, 1 mM MgCl_2 , 2 mM CaCl_2 , pH 7,4) überschichtet und abgesaugt. Im Anschluß daran werden die Zellen mit dem Cholinchlorid-Beladungspuffer (120 mM Cholinchlorid, 15 mM PIPES/Tris, 0,1 mM PIPES/Tris, 0,1 mM Ouabain, 1 mM MgCl_2 , 2 mM

CaCl₂, pH 7.4, ²²Na[±] (0,925 kBq/100 ml Beladungspuffer)) überschichtet und darin für 6 Minuten inkubiert. Nach Ablauf der Inkubationszeit wird der Inkubationspuffer abgesaugt. Zwecks Entfernung extrazellulärer Radioaktivität werden die Zellen viermal rasch mit eiskalter
5 phosphatgepufferter Kochsalzlösung (PBS) gewaschen. Danach werden die Zellen durch Zusatz von 0,3 ml 0,1 N NaOH pro Näpfchen solubilisiert. Die zellfragmenthaltigen Lösungen werden in Szintillationsröhrchen überführt. Jedes Näpfchen wird noch zweimal mit 0,3 ml 0,1 N NaOH
10 gewaschen und die Waschlösungen werden ebenfalls in die entsprechenden Szintillationsröhrchen gegeben. Die das Zellysat enthaltenden Röhrchen werden mit Szintillationscocktail versetzt und die in die Zellen aufgenommene Radioaktivität wird durch Bestimmung der β-Strahlung bestimmt.

15

Literatur:

- Counillon et al. (1993) Mol. Pharmacol. 44: 1041-1045
Franchi et al. (1986) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 83: 9388-9392
Sardet et al. (1989) Cell 56: 271-280
20 Scholz et al. (1995) Cardiovasc. Res. 29: 260-268

25

30

35

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

Beispiel A: Injektionsgläser

- 5 Eine Lösung von 100 g eines NHE-3-Inhibitors der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

10

Beispiel B: Suppositorien

- Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines NHE-3-Inhibitors der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt
15 erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

Beispiel C: Lösung

- Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines NHE-3-Inhibitors der Formel I,
20 9,38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

25 **Beispiel D: Salbe**

Man mischt 500 mg eines NHE-3-Inhibitors der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

30 **Beispiel E: Tabletten**

- Ein Gemisch von 1 kg eines NHE-3-Inhibitors der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg
35 Wirkstoff enthält.

Beispiel F: Dragees

5 Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

Beispiel G: Kapseln

10 2 kg eines NHE-3-Inhibitors der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatine kapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

Beispiel H: Ampullen

15 Eine Lösung von 1 kg NHE-3-Inhibitor der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

20

25

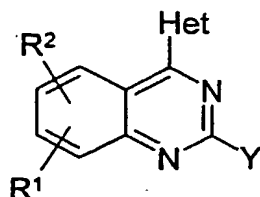
30

35

Patentansprüche

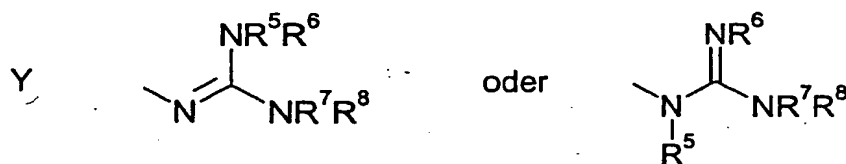
1. Verbindungen der Formel I

5



10

worin



15

Het einen unsubstituierten oder einfach oder mehrfach durch R³ und/oder R⁴ substituierten, gesättigten, ungesättigten oder aromatischen heterocyclischen Rest,

20

R¹, R²,
R³, R⁴ jeweils unabhängig voneinander H, A, OA, Hal, CF₃,
CH₂CONH₂, CH₂CO₂H, CH₂CO₂A, CH₂NH₂, CH₂NA₂,
CH₂NHA, CH₂OH, CH₂OA, OH, NO₂, NH₂, NHA, NA₂, NH-
CO-A, NH-CO-Ph, SA, SO-A, SO₂-A, SO₂-Ph, CN, OCF₃,
CO-A, CO₂H, CO₂A, CO-NH₂, CO-NHA, CO-NA₂, SO₂NH₂,
SO₂NHA, SO₂NA₂, CHO, unsubstituiertes oder einfach oder
mehrfach durch A, OH, OA, Hal, CN oder CF₃ substituiertes
Phenyl, Benzyl, Cyclohexylmethyl oder einen einfach oder
mehrfach durch A, OH, OA, Hal, CN oder CF₃ substituierten
heterocyclischen Rest,

25

30

A Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,

35

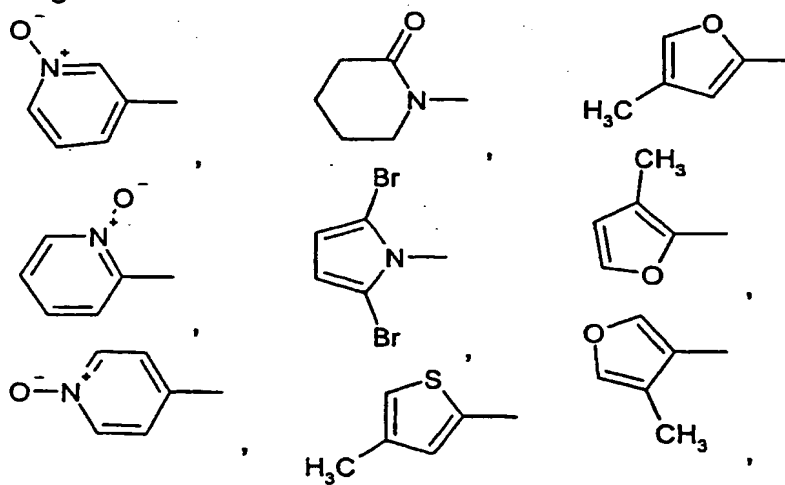
Hal F, Cl, Br oder I

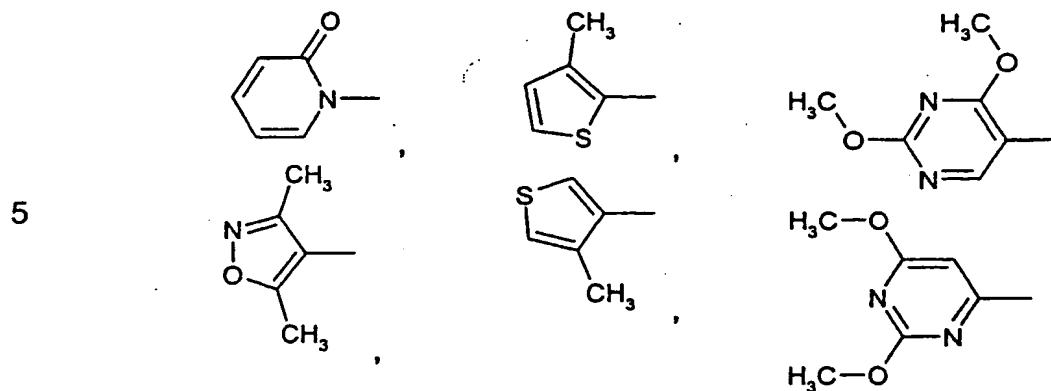
$R^5, R^6,$

R^7, R^8 jeweils unabhängig voneinander H, Benzyl, Allyl oder eine andere Aminoschutzgruppe, A oder unsubstituiertes oder einfach oder mehrfach durch A, OA, CN, Hal oder CF_3 substituiertes Phenyl bedeutet, wobei R^5 und R^7 , R^5 und R^6 sowie R^7 und R^8 5-7-gliedrige Ringe bilden können,

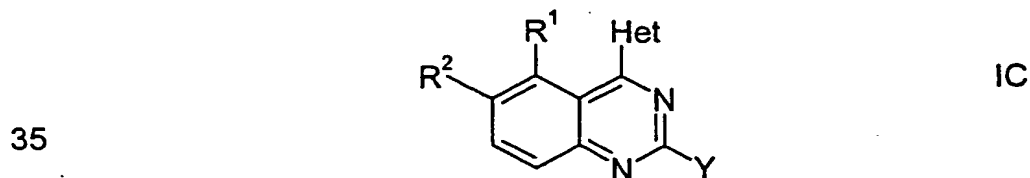
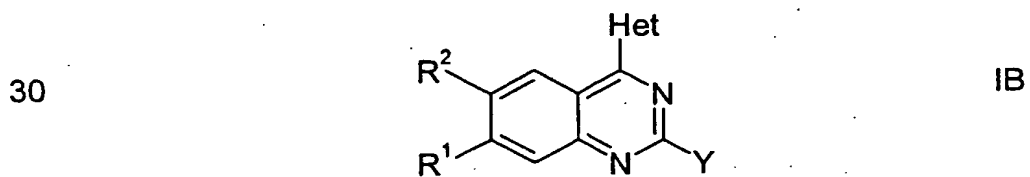
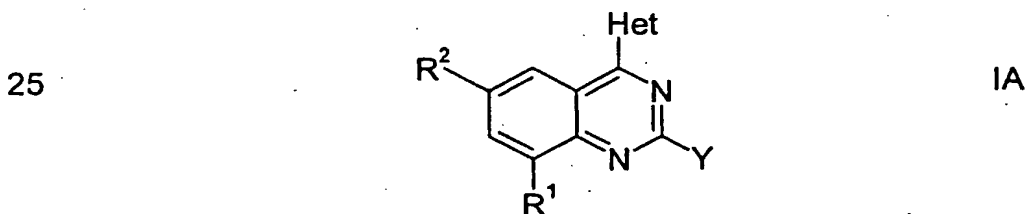
sowie deren Salze, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen und ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate.

2. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Het die Bedeutung 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, insbesondere 1-Pyrrolyl, 1-, 2, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isloxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Isythiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder 5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder -5-yl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolidinyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Piperidinyl, 2-, 3- oder 4-Morpholinyl, 1,4-Dioxanyl, 1,3-Dioxan-2-, -4- oder -5-yl oder 1-, 2- oder 3-Piperazinyl aufweist oder aus der folgenden Gruppe ausgewählt wird:





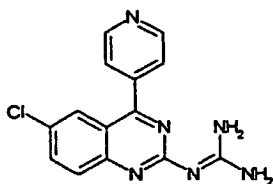
3. Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet dass R^1 , R^2 , R^3 und R^4 unabhängig voneinander H, A, OA, Hal, CF_3 , CH_2CONH_2 , CH_2CO_2H , CH_2CO_2A , CH_2NH_2 , OH, NO_2 , NH_2 , NHA, NA_2 , NH-CO-A bedeuten.
4. Verbindungen der Formel 1 nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass R^5 und R^7 gleichzeitig H bedeutet, während R^6 oder R^8 die Bedeutung H oder A aufweist.
5. Verbindungen der Formeln IA, IB und IC:



worin R¹, R², Het und Y die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen aufweisen.

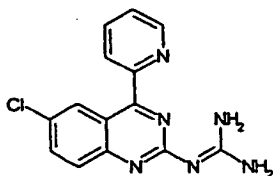
- 5 6. Verbindungen der Formel IA, IB und IC nach Anspruch 5, worin R² die Bedeutung Cl aufweist.
7. Verbindungen der Formeln I1 bis I14 sowie deren Salze und Solvate:

10



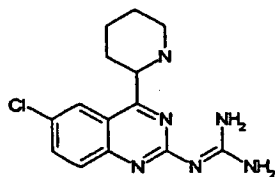
I1

15



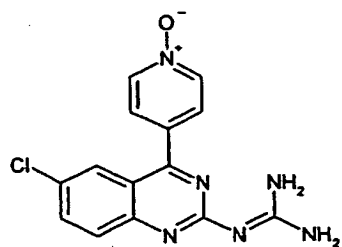
I2

20



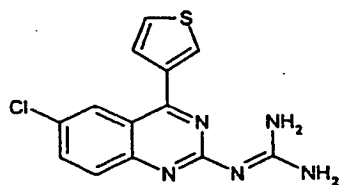
I3

25



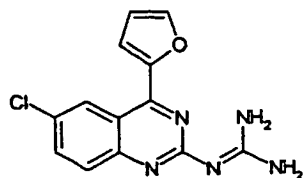
I4

30



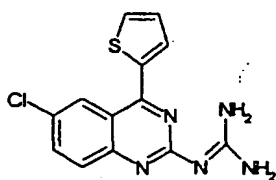
I5

35



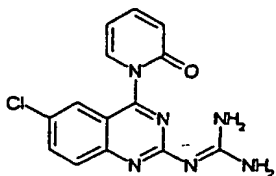
I6

5



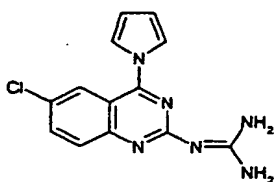
17

10

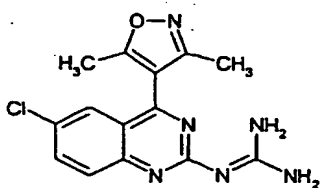


18

15

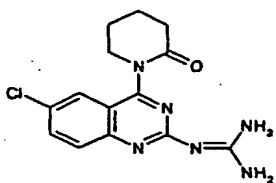


19



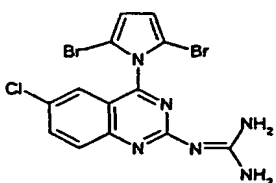
110

20



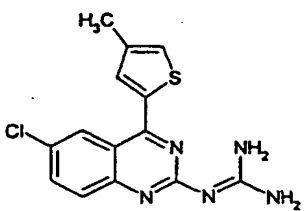
111

25



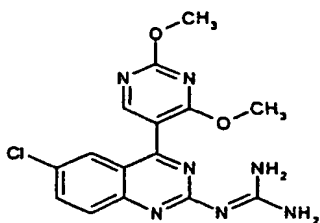
112

30



113

35



114

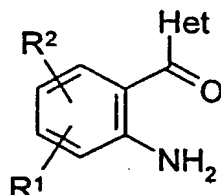
8. Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche sowie deren Salze und/oder Solvate als NHE 3-Inhibitoren.
- 5 9. Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate zur Anwendung bei der Bekämpfung von Krankheiten.
- 10 10. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels.
- 15 11. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und Prophylaxe von Hypertonie, von Thrombosen, ischämischen Zuständen des Herzens, des peripheren und zentralen Nervensystems und des Schlaganfalls, ischämischen Zuständen peripherer Organe und Gliedmaßen und zur Behandlung von Schockzuständen.
- 20 12. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zum Einsatz bei chirurgischen Operationen und Organtransplantationen und zur Konservierung und Lagerung von Transplantaten für chirurgische Maßnahmen.
- 30 13. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und Prophylaxe von Krankheiten, bei denen die Zellproliferation eine primäre oder sekundäre Ursache
- 35

darstellt, zur Behandlung oder Prophylaxe von Störungen des Fettstoffwechsels oder gestörtem Atemantrieb.

- 5 14. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und Prophylaxe von ischämischer Niere, ischämischen Darmerkrankungen oder zur Prophylaxe von akutem oder chronischen Nierenerkrankungen.
- 10 15. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und Prophylaxe von bakteriellen und parasitären Krankheiten.
- 15 16. Pharmazeutische Zubereitung, gekennzeichnet durch einen Gehalt mindestens eines NHE-3-Inhibitors nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 und/oder einem ihrer physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate.
- 20 17. Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, dadurch gekennzeichnet, daß man mindestens eine Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 und/oder eines ihrer physiologischen unbedenklichen Salze und Solvate zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff in eine geeignete Dosierungsform bringt.
- 25 18. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und Prophylaxe von Krankheiten, die durch eine verstärkte NHE-Aktivität verursacht werden und/oder durch eine Verringerung der NHE-Aktivität beeinflußt werden können.
- 30 35

19. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und Prophylaxe von Krankheiten oder Zuständen, die durch erhöhte Aufnahme von Natriumionen und Wasser in Zellen von mit Sauerstoff unterversorgten Organen verursacht werden.
20. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate und mindestens einen weiteren Arzneimittelwirkstoff.
21. Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von
- (a) einer wirksamen Menge an einer Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate
- und
- (b) einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs.
22. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 als Arzneimittelwirkstoffe.
23. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I sowie deren Salze und Solvate, dadurch gekennzeichnet, daß man entweder

(a)
Verbindungen der Formel II



II

worin R¹, R² und Het die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

mit 1-Cyanguanidin oder einem entsprechend N-alkylierten oder N-arylierten Cyanguanidin der Formel NC-Y umgesetzt, worin Y die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweist

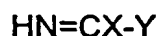
5

oder

(b)

anstatt einer Verbindung der Formel NC-Y eine Verbindung der Formel III

10



III

worin X -S-Alkyl, -S-Aryl, -O-Alkyl oder -OAryl bedeutet, mit einer Verbindung der Formel II umgesetzt

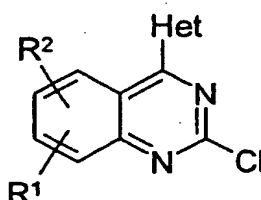
15

oder

(c)

Verbindungen der Formel IV

20



IV

25

worin Het, R¹ und R² die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben mit

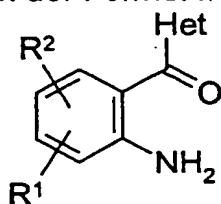
einer Verbindung der Formel HY umgesetzt, worin Y die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweist

und gegebenenfalls im Anschluß an die Schritte (a), (b) oder (c) eine basische oder saure Verbindung der Formel I durch Behandeln mit einer Säure oder Base in eines ihrer Salze oder Solvate umwandelt.

30

24. Verbindungen der Formel II

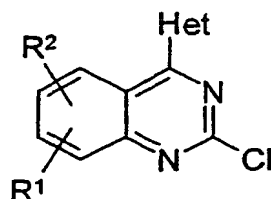
35



II

worin R^1 , R^2 und Het die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen aufweisen.

25. Verbindungen der Formel IV



IV

worin Het, R^1 und R^2 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen aufweisen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 02/13061

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D401/04 A61K31/517 A61P13/12 C07D409/04 C07D407/04
 C07D413/04 C07D213/50

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01 79186 A (MERCK PATENT GMBH ; BEIER NORBERT (DE); GERICKE ROLF (DE); WILM CLA) 25 October 2001 (2001-10-25)	1-22
A	page 1, line 1 -page 4, line 7	23-25
A	EP 0 825 178 A (HOECHST AG) 25 February 1998 (1998-02-25)	1-25
	page 3, line 1 -page 4, line 55 page 10, line 29 - line 30	
A	US 3 956 495 A (LACEFIELD WILLIAM B) 11 May 1976 (1976-05-11)	1-24
X	column 1, line 53 -column 2, line 46; example XII; table 1	25
	--- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 March 2003

Date of mailing of the international search report

17/03/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Uselli, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat. Application No

PCT/EP 02/13061

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WD 02 20469 A (HONG BONG JIN ; MOON JOONG HO (KR); PARK JOON WON (KR); SHIM JEO YO) 14 March 2002 (2002-03-14)	1-22
A	page 1, line 1 - page 4, line 25 ---	23-25
X	HUNZIKER F ET AL: "NEUROLEPTIC PIPERAZINYL DERIVATIVES OF 10H-THIENO U3,2-CU1 BENZAZEPINES AND 4H-THIENO U2,3-CU1 BENZAZEPINES" EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, EDITIONS SCIENTIFIQUE ELSEVIER, PARIS, FR, vol. 16, no. 5, 1981, pages 391-398, XP000654449 ISSN: 0223-5234 table IV ---	24
X	US 3 950 526 A (INABA SHIGEO ET AL) 13 April 1976 (1976-04-13) Spalte 3, formel (III) example 2 ---	24
X	KYBA E P ET AL: "GENERAL SYNTHESIS OF SUBSTITUTED FLUORENONES AND AZAFLUORENONES" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. EASTON, US, vol. 53, no. 15, 1988, pages 3513-3521, XP000918574 ISSN: 0022-3263 Schema I, Formel 8. Seite 3518, Verbindung 8d ---	24
X	GB 948 888 A (HOFFMANN LA ROCHE) 5 February 1964 (1964-02-05) Seite 2, formula (II) example 6 ---	24
X	US 3 100 770 A (AUGUST SCHMIDT ROBERT ET AL) 13 August 1963 (1963-08-13) Spalte 4, formel XIII column 2, line 2; example 8 ---	24
X	EP 0 530 994 A (MERCK & CO INC) 10 March 1993 (1993-03-10) example 99 --- -/--	24

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/13061

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>MOKROSZ J ET AL: "Structure-activity relationship studies of CNS agents. Part 29. N-Methylpiperazino-substituted derivatives of quinazoline, phthalazine and quinoline as novel alpha1, 5-HT1A and 5-HT2A receptor ligands"</p> <p>EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, EDITIONS SCIENTIFIQUE ELSEVIER, PARIS, FR, vol. 31, no. 12, 1996, pages 973-980, XP004071792</p> <p>ISSN: 0223-5234</p> <p>Schema I; Verbindungen 24-25</p> <p>---</p>	25
X	<p>FR 1 572 121 A (PARKE DAVIS & COMPANY)</p> <p>27 June 1969 (1969-06-27)</p> <p>page 3, left-hand column, paragraph 5; example 5</p> <p>---</p>	25
X	<p>DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE;</p> <p>retrieved from BRN: 7028562</p> <p>XP002232263</p> <p>abstract</p> <p>& BODAJLA ET AL.: COLLECT. CZECH. CHEM. COMMUN.,</p> <p>vol. 59, no. 6, 1994, pages 1463-1466,</p> <p>-----</p>	25

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/13061

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0179186	A	25-10-2001	DE 10019062 A1	25-10-2001
			AU 9337301 A	30-10-2001
			WO 0179186 A1	25-10-2001
			EP 1274691 A1	15-01-2003
			NO 20024997 A	17-10-2002
EP 0825178	A	25-02-1998	DE 19633966 A1	26-02-1998
			AT 202338 T	15-07-2001
			AU 713664 B2	09-12-1999
			AU 3519297 A	26-02-1998
			BR 9704483 A	29-12-1998
			CA 2213714 A1	22-02-1998
			CN 1174833 A , B	04-03-1998
			CZ 9702659 A3	18-03-1998
			DE 59703851 D1	26-07-2001
			DK 825178 T3	03-09-2001
			EP 0825178 A1	25-02-1998
			ES 2158413 T3	01-09-2001
			GR 3036123 T3	28-09-2001
			HR 970450 A1	31-08-1998
			HU 9701416 A2	30-03-1998
			IL 121590 A	23-05-2002
			JP 10109970 A	28-04-1998
			NO 973850 A	23-02-1998
			NZ 328639 A	28-01-1999
			PL 321748 A1	02-03-1998
			PT 825178 T	30-10-2001
			SI 825178 T1	31-10-2001
			SK 113897 A3	04-03-1998
			TR 9700827 A2	21-03-1998
			US 6005010 A	21-12-1999
			ZA 9707494 A	23-02-1998
US 3956495	A	11-05-1976	US 4048312 A	13-09-1977
WO 0220469	A	14-03-2002	WO 0220469 A1	14-03-2002
US 3950526	A	13-04-1976	JP 48021952 B	02-07-1973
			US 3859237 A	07-01-1975
			AT 307422 B	25-05-1973
			BE 765947 A1	16-09-1971
			CA 957688 A1	12-11-1974
			CH 553188 A	30-08-1974
			CS 174157 B2	31-03-1977
			DE 2118315 A1	04-11-1971
			DK 130115 B	23-12-1974
			FR 2092057 A5	21-01-1972
			GB 1317338 A	16-05-1973
			HU 162492 B	28-02-1973
			NL 7105220 A	22-10-1971
			NO 131886 B	12-05-1975
			PH 9521 A	09-01-1976
			PH 9313 A	18-08-1975
			SE 378421 B	01-09-1975
			SU 417946 A3	28-02-1974
			ZA 7102511 A	26-01-1972
			AT 311981 B	10-12-1973
			CH 577982 A5	30-07-1976

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/EP 02/13061

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
GB 948888	A	05-02-1964	US 3405122 A	08-10-1968
			US 3100770 A	13-08-1963
			US 3398159 A	20-08-1968
			US 3400128 A	03-09-1968
			US 3407211 A	22-10-1968
			CH 425808 A	15-12-1966
			CH 445501 A	31-10-1967
			CH 445502 A	31-10-1967
			CH 450438 A	31-01-1968
			DE 1445862 A1	30-01-1969
			FR 1978 M	
			FR 1326838 A	10-05-1963
			NL 122319 C	
			NL 131733 C	
			NL 279830 A	
			NL 6700180 A	28-03-1967
			OA 2394 A	05-05-1970
			SE 303752 B	09-09-1968
			SE 343060 B	28-02-1972
			SE 301811 B	24-06-1968
			SE 317682 B	24-11-1969
US 3100770	A	13-08-1963	US 3405122 A	08-10-1968
			US 3398159 A	20-08-1968
			US 3400128 A	03-09-1968
			US 3407211 A	22-10-1968
			CH 425808 A	15-12-1966
			CH 445501 A	31-10-1967
			CH 445502 A	31-10-1967
			CH 450438 A	31-01-1968
			DE 1445862 A1	30-01-1969
			FR 1978 M	
			FR 1326838 A	10-05-1963
			GB 948888 A	05-02-1964
			NL 122319 C	
			NL 131733 C	
			NL 279830 A	
			NL 6700180 A	28-03-1967
			OA 2394 A	05-05-1970
			SE 303752 B	09-09-1968
			SE 343060 B	28-02-1972
			SE 301811 B	24-06-1968
			SE 317682 B	24-11-1969
EP 0530994	A	10-03-1993	AU 2436792 A	16-03-1993
			CN 1071917 A	12-05-1993
			EP 0530994 A1	10-03-1993
			MX 9204720 A1	01-07-1993
			WO 9304047 A1	04-03-1993
			ZA 9206130 A	28-04-1993
FR 1572121	A	27-06-1969	CH 437340 A	15-06-1967
			DE 1190951 B	
			NL 292083 A	

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/13061

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D401/04 A61K31/517 A61P13/12 C07D409/04 C07D407/04
C07D413/04 C07D213/50

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, WPI Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 01 79186 A (MERCK PATENT GMBH ;BEIER NORBERT (DE); GERICKE ROLF (DE); WILM CLA) 25. Oktober 2001 (2001-10-25)	1-22
A	Seite 1, Zeile 1 -Seite 4, Zeile 7	23-25
A	EP 0 825 178 A (HOECHST AG) 25. Februar 1998 (1998-02-25) Seite 3, Zeile 1 -Seite 4, Zeile 55 Seite 10, Zeile 29 - Zeile 30	1-25
A	US 3 956 495 A (LACEFIELD WILLIAM B) 11. Mai 1976 (1976-05-11)	1-24
X	Spalte 1, Zeile 53 -Spalte 2, Zeile 46; Beispiel XII; Tabelle 1	25
	--- -/-	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

3. März 2003

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

17/03/2003

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Usuelli, A

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,X	WO 02 20469 A (HONG BONG JIN ;MOON JOONG HO (KR); PARK JOON WON (KR); SHIM JEO YO) 14. März 2002 (2002-03-14)	1-22
A	Seite 1, Zeile 1 -Seite 4, Zeile 25	23-25
X	HUNZIKER F ET AL: "NEUROLEPTIC PIPERAZINYL DERIVATIVES OF 10H-THIENO U3,2-CU1 BENZAZEPINES AND 4H-THIENO U2,3-CU1 BENZAZEPINES" EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, EDITIONS SCIENTIFIQUE ELSEVIER, PARIS, FR, Bd. 16, Nr. 5, 1981, Seiten 391-398, XP000654449 ISSN: 0223-5234 Tabelle IV	24
X	US 3 950 526 A (INABA SHIGEO ET AL) 13. April 1976 (1976-04-13) Spalte 3, formel (III) Beispiel 2	24
X	KYBA E P ET AL: "GENERAL SYNTHESIS OF SUBSTITUTED FLUORENONES AND AZAFLUORENONES" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, EASTON, US, Bd. 53, Nr. 15, 1988, Seiten 3513-3521, XP000918574 ISSN: 0022-3263 Schema I, Formel 8. Seite 3518, Verbindung 8d	24
X	GB 948 888 A (HOFFMANN LA ROCHE) 5. Februar 1964 (1964-02-05) Seite 2, formula (II) Beispiel 6	24
X	US 3 100 770 A (AUGUST SCHMIDT ROBERT ET AL) 13. August 1963 (1963-08-13) Spalte 4, formel XIII Spalte 2, Zeile 2; Beispiel 8	24
X	EP 0 530 994 A (MERCK & CO INC) 10. März 1993 (1993-03-10) Beispiel 99	24
	--- -/-	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/13061

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
X	<p>MOKROSZ J ET AL: "Structure-activity relationship studies of CNS agents. Part 29. N-Methylpiperazino-substituted derivatives of quinazoline, phthalazine and quinoline as novel alpha1, 5-HT1A and 5-HT2A receptor ligands"</p> <p>EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, EDITIONS SCIENTIFIQUE ELSEVIER, PARIS, FR, Bd. 31, Nr. 12, 1996, Seiten 973-980, XP004071792</p> <p>ISSN: 0223-5234</p> <p>Schema I; Verbindungen 24-25</p>	25
X	<p>FR 1 572 121 A (PARKE DAVIS & COMPANY)</p> <p>27. Juni 1969 (1969-06-27)</p> <p>Seite 3, linke Spalte, Absatz 5; Beispiel 5</p>	25
X	<p>-----</p> <p>DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE;</p> <p>retrieved from BRN: 7028562</p> <p>XP002232263</p> <p>Zusammenfassung</p> <p>& BODAJLA ET AL.: COLLECT. CZECH. CHEM. COMMUN.,</p> <p>Bd. 59, Nr. 6, 1994, Seiten 1463-1466,</p> <p>-----</p>	25

Formblatt PCT/ISA/210 (Fortsetzung von Blatt 2) (Juli 1992)

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Ansprüche Nr.: 24 (Teilweise), 25(Teilweise)

Die Recherche für die Verbindungen der Formeln II und IV ergab in ihrer Anfangsphase eine sehr große Zahl neuheitsschädlicher Dokumente. Diese Zahl ist so groß, daß sich unmöglich feststellen lässt, wofür in der Gesamtheit der Patentansprüche 24 und 25 eventuell nach zu Recht Schutz begehrt werden könnte (Art. 6 PCT). Aus diesen Gründen erscheint eine sinnvolle Recherche über den gesamten Bereich dieser Patentansprüche unmöglich. Die Recherche der Patentansprüche 24 und 25 wurde daher beschränkt auf:

Die Verbindungen gemäß der Formel II, in der R1=H, R2=4-Cl und Het die Bedeutungen der Gruppen Het der Einzelverbindungen des Anspruchs 7 hat.

Die Verbindungen gemäß der Formel IV, in der Het die Bedeutungen der Gruppen Het der Einzelverbindungen des Anspruchs 7 hat.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 02/13061

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich

2. ☒ Ansprüche Nr. 24 (Teilweise), 25 (Teilweise)
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210

3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgetaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.

2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.

3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.

4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

Formblatt PCT/ISA/210 (Fortsetzung von Blatt 1 (1)) (Juli 1998)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/13061

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0179186 A	25-10-2001	DE 10019062 A1	25-10-2001
		AU 9337301 A	30-10-2001
		WO 0179186 A1	25-10-2001
		EP 1274691 A1	15-01-2003
		NO 20024997 A	17-10-2002
EP 0825178 A	25-02-1998	DE 19633966 A1	26-02-1998
		AT 202338 T	15-07-2001
		AU 713664 B2	09-12-1999
		AU 3519297 A	26-02-1998
		BR 9704483 A	29-12-1998
		CA 2213714 A1	22-02-1998
		CN 1174833 A ,B	04-03-1998
		CZ 9702659 A3	18-03-1998
		DE 59703851 D1	26-07-2001
		DK 825178 T3	03-09-2001
		EP 0825178 A1	25-02-1998
		ES 2158413 T3	01-09-2001
		GR 3036123 T3	28-09-2001
		HR 970450 A1	31-08-1998
		HU 9701416 A2	30-03-1998
		IL 121590 A	23-05-2002
		JP 10109970 A	28-04-1998
		NO 973850 A	23-02-1998
		NZ 328639 A	28-01-1999
		PL 321748 A1	02-03-1998
		PT 825178 T	30-10-2001
		SI 825178 T1	31-10-2001
		SK 113897 A3	04-03-1998
		TR 9700827 A2	21-03-1998
		US 6005010 A	21-12-1999
		ZA 9707494 A	23-02-1998
US 3956495 A	11-05-1976	US 4048312 A	13-09-1977
WO 0220469 A	14-03-2002	WO 0220469 A1	14-03-2002
US 3950526 A	13-04-1976	JP 48021952 B	02-07-1973
		US 3859237 A	07-01-1975
		AT 307422 B	25-05-1973
		BE 765947 A1	16-09-1971
		CA 957688 A1	12-11-1974
		CH 553188 A	30-08-1974
		CS 174157 B2	31-03-1977
		DE 2118315 A1	04-11-1971
		DK 130115 B	23-12-1974
		FR 2092057 A5	21-01-1972
		GB 1317338 A	16-05-1973
		HU 162492 B	28-02-1973
		NL 7105220 A	22-10-1971
		NO 131886 B	12-05-1975
		PH 9521 A	09-01-1976
		PH 9313 A	18-08-1975
		SE 378421 B	01-09-1975
		SU 417946 A3	28-02-1974
		ZA 7102511 A	26-01-1972
		AT 311981 B	10-12-1973
		CH 577982 A5	30-07-1976

Formblatt PCT/ISA/21C (Anhang Patentfamilie)(Juli 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationale Aktenzeichen

PCT/EP 02/13061

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
GB 948888	A	05-02-1964	US	3405122 A	08-10-1968
			US	3100770 A	13-08-1963
			US	3398159 A	20-08-1968
			US	3400128 A	03-09-1968
			US	3407211 A	22-10-1968
			CH	425808 A	15-12-1966
			CH	445501 A	31-10-1967
			CH	445502 A	31-10-1967
			CH	450438 A	31-01-1968
			DE	1445862 A1	30-01-1969
			FR	1978 M	
			FR	1326838 A	10-05-1963
			NL	122319 C	
			NL	131733 C	
			NL	279830 A	
			NL	6700180 A	28-03-1967
			OA	2394 A	05-05-1970
			SE	303752 B	09-09-1968
			SE	343060 B	28-02-1972
			SE	301811 B	24-06-1968
			SE	317682 B	24-11-1969
US 3100770	A	13-08-1963	US	3405122 A	08-10-1968
			US	3398159 A	20-08-1968
			US	3400128 A	03-09-1968
			US	3407211 A	22-10-1968
			CH	425808 A	15-12-1966
			CH	445501 A	31-10-1967
			CH	445502 A	31-10-1967
			CH	450438 A	31-01-1968
			DE	1445862 A1	30-01-1969
			FR	1978 M	
			FR	1326838 A	10-05-1963
			GB	948888 A	05-02-1964
			NL	122319 C	
			NL	131733 C	
			NL	279830 A	
			NL	6700180 A	28-03-1967
			OA	2394 A	05-05-1970
			SE	303752 B	09-09-1968
			SE	343060 B	28-02-1972
			SE	301811 B	24-06-1968
			SE	317682 B	24-11-1969
EP 0530994	A	10-03-1993	AU	2436792 A	16-03-1993
			CN	1071917 A	12-05-1993
			EP	0530994 A1	10-03-1993
			MX	9204720 A1	01-07-1993
			WO	9304047 A1	04-03-1993
			ZA	9206130 A	28-04-1993
FR 1572121	A	27-06-1969	CH	437340 A	15-06-1967
			DE	1190951 B	
			NL	292083 A	

Formblatt PCT/ISA/210 (Anhang Patentfamilie)(Juli 1992)

App. No. 10/807,781
 Filed: March 24, 2004
 Inventor: HOFMEISTER, et al.
 Docket No. DEAV2003/0025 US NP
PRIOR ART

Seite 2 von 2